
СОДЕРЖАНИЕ

Том 71, номер 6, 2021

Обзоры и теоретические статьи

Посттравматическое стрессовое расстройство: теоретические подходы и пути моделирования на животных

К. А. Торопова, О. И. Ивашкина, К. В. Анохин 735

Влияние социальной изоляции на развитие тревожного и депрессивно-подобного поведения в модельных экспериментах на животных

Г. А. Григорьян, И. В. Павлова, М. И. Зайченко 760

Проводящие каналы зрительной системы. Третий канал

Н. С. Меркульева 785

Исследование полиморфизма 5-HTTLPR гена транспортера серотонина (обзор литературы)

Е. А. Прошина, А. В. Бочаров, А. Н. Савостьянов, Г. Г. Князев 803

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Зависимость успешности воображения движений правой и левой руки от личностных характеристик пользователей

*В. В. Решетникова, Е. В. Боброва, Е. А. Вершинина,
А. А. Гришин, А. А. Фролов, Ю. П. Герасименко* 820

Физиологические механизмы поведения животных: восприятие внешних стимулов, двигательная активность, обучение и память

Фазовая когерентность ритмической активности мозга как показатель различения звуковых стимулов в oddball-парадигме

Л. Б. Шестопалова, Е. А. Петропавловская 830

Реконсолидация памяти после обучения разной интенсивности зависит от длительности интервала до напоминания

*Х. Л. Гайнутдинов, В. В. Андрианов, Т. Х. Богодвид,
И. Б. Дерябина, Л. Н. Муранова* 846

Влияние зеркальной иллюзии на сенсомоторные ритмы ЭЭГ при произвольном и непроизвольном движении пальцев руки

Н. В. Сыров, А. Н. Васильев, А. А. Соловьева, А. Я. Каплан 858

Информация

Авторский указатель том 71, 2021 873

Contents

Vol. 71, No. 6, 2021

Reviews and theoretical articles

Posttraumatic stress disorder: theoretical framework and animal models <i>K. A. Toropova, O. I. Ivashkina, K. V. Anokhin</i>	735
Influence of social isolation on development of anxious and depressive-like behavior in experimental animal models <i>G. A. Grigoryan, I. V. Pavlova, M. I. Zaichenko</i>	760
Visual parallel channels. Third channel <i>N. S. Merkulyeva</i>	785
Studies of 5-HTTLPR polymorphism of serotonin transporter gene (literature review) <i>E. A. Proshina, A. V. Bocharov, A. N. Savostyanov, G. G. Knyazev</i>	803

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

Relationship between personality traits of users and success of motor imagery of right and left hands when controlling brain-computer interfaces <i>V. V. Reshetnikova, E. V. Bobrova, E. A. Vershinina, A. A. Grishin, A. A. Frolov, Yu. P. Gerasimenko</i>	820
---	-----

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

Phase coherence of the slow brain oscillations as an index of preattentive sound discrimination <i>L. B. Shestopalova, E. A. Petropavlovskaya</i>	830
Memory reconsolidation after learning of different intensity depends on the duration of the reminder interval <i>Kh. L. Gainutdinov, V. V. Andrianov, T. Kh. Bogodvid, I. B. Deryabina, L. N. Muranova</i>	846
The effect of mirror-box illusion on sensorimotor EEG rhythms during voluntary and involuntary movements of the fingers <i>N. V. Syrov, A. N. Vasilyev, A. A. Soloveva, A. Ya. Kaplan</i>	858

Information

Author Index to Volume 71, 2021	873
---------------------------------	-----

УДК 612.82

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЕ СТРЕССОВОЕ РАССТРОЙСТВО: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ПУТИ МОДЕЛИРОВАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ

© 2021 г. К. А. Торопова^{1,2,3,4,*}, О. И. Ивашкина^{1,2,4}, К. В. Анохин^{2,3,4}

¹ Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

² Институт перспективных исследований мозга,

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, Москва, Россия

*e-mail: xen.alexander@gmail.com

Поступила в редакцию 02.12.2020 г.

После доработки 22.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) согласно международной классификации является нарушением эмоционального статуса человека и реакций на стрессорные ситуации. Симптомы ПТСР включают тревожные и навязчивые воспоминания о травмирующем событии, ночные кошмары, раздражительность, повышенную настороженность к опасности или озабоченность потенциальной опасностью, нарушения внимания, эмоциональную тупость. Причиной развития ПТСР является острая психологическая травма, вызванная сильным стрессорным воздействием, таким как участие в военных действиях или пребывание на территории военных действий; террористические акты; природные или техногенные катастрофы; семейное или сексуальное насилие, а также внезапная смерть близкого человека или даже проблемы со здоровьем. Механизмы ПТСР в последние годы привлекают все большее внимание исследователей. При этом, несмотря на большие успехи в изучении ПТСР как на поведенческом и психологическом, так и на физиологическом уровне у людей, а также на большое количество моделей ПТСР на лабораторных животных, в теоретическом плане феномен посттравматического синдрома остается в большой степени непонятным. Данная статья посвящена обзору современных представлений о механизмах развития ПТСР, теоретических подходов к пониманию этого расстройства и полученных в их подтверждение экспериментальных данных.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, травматический опыт, модели на животных, симптомы, теоретические подходы, нейрональные механизмы, тревожность, электрокожное раздражение, хищник, однократный продолжительный стресс

DOI: 10.31857/S0044467721060113

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в изучении патологии функций нервной системы все увеличивающуюся роль начинают играть исследования механизмов посттравматического стрессового расстройства (Risbrough, Stein, 2012; Mahan, Ressler, 2012; Aliev et al., 2020). Согласно Международной классификации болезней (ICD-10, рубрика F44.88) посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является нарушением эмоционального статуса человека и

его реакций на стрессорные ситуации. Причиной развития ПТСР является острая психологическая травма, вызванная сильным стрессорным воздействием, таким как пребывание на территории военных действий, террористический акт, природная или техногенная катастрофа, а также семейное или сексуальное насилие (Kulka et al., 1990; Davidson et al., 1991; Breslau et al., 1998; Germain et al., 2008).

Существует большое количество исследований, посвященных изучению физиологических коррелятов различных проявлений данного расстройства, динамике его развития, симптоматике и методам терапии ПТСР у человека (Pitman, 1997; Stam, 2007). Тем не менее физиологические механизмы, лежащие в основе развития посттравматического расстройства, все еще остаются неизвестными (Jovanovic, Ressler, 2010; Malikowska-Racia, Salat, 2019). Более того, существует несколько различных теоретических подходов, по-разному интерпретирующих симптомы ПТСР и расходящихся в том, какие физиологические изменения являются причинами, а какие — следствиями в развитии ПТСР. Это делает особенно актуальным моделирование и исследование ПТСР в экспериментах на животных (Cohen et al., 2012; Flandreau, Toth, 2018; Deslauriers et al., 2018; Richter-Levin et al., 2019).

На данный момент было предложено более десятка различных моделей, в той или иной степени воспроизводящих спектр симптомов ПТСР на крысах или мышах (Liberzon et al., 2005; Adamec et al., 2007; Siegmund, Wotjak, 2007; Ursano et al., 2008; Cohen et al., 2012; Aspesi, Pinna, 2019; Zhang et al., 2019). Общим для этих моделей является то, что все они базируются на воспроизведении долговременных следовых явлений от травмирующей ситуации. Поэтому в последнее время исследователи ПТСР стали уделять большое внимание данным, полученным в области нервных механизмов формирования сильной однократной травмирующей памяти (Adamec et al., 2006; Mahan, Ressler, 2012; Careaga et al., 2016). В связи с этим все большее распространение получают исследования ПТСР на животных в моделях, основанных на нанесении электрокожного раздражения (ЭКР) в качестве стрессорного травмирующего стимула (Siegmund, Wotjak, 2006, 2007; Rasmussen et al., 2008; Kung et al., 2010; Careaga et al., 2016). Модели ПТСР, использующие в качестве стрессирующего стимула однократное нанесение ЭКР, хотя и не обладают достаточной экологической правдоподобностью, но позволяют воспроизвести некоторые важные особенности травмирующей ситуации, приводящей к ПТСР у человека: непредсказуемость и неконтролируемость этой ситуации, а также варьирование степени стрессорности эпизода в широких пределах (Foa et al., 1992). Эти модели также воспроизводят многие ас-

пекты симптоматики ПТСР у человека: признаки эмоциональной тупости (Kung et al., 2010) и социальной замкнутости (Louvart et al., 2005); гиперреактивность по отношению к новым стимулам и повышение общего уровня тревожности (Pynoos et al., 1996; Li et al., 2006; Kung et al., 2010). Кроме того, в случае применения ЭКР стрессорный стимул четко ограничен во времени, что существенно облегчает анализ дальнейших нейрохимических, нейрофизиологических и поведенческих эффектов.

Вместе с тем эти новые модели ПТСР, в частности экспериментальная модель Siegmund и Wotjak (2007), основанная на использовании ЭКР в качестве травматического стрессорного стимула, с последующим раздельным тестированием ассоциативных и неассоциативных следовых явлений, не являются еще достаточно охарактеризованными в широком диапазоне условий (Richter-Levin et al., 2019).

Кроме того, модели ПТСР на основе нанесения ЭКР не были изучены с точки зрения зависимости развивающихся травматических последствий от классических механизмов долговременной фиксации следовых явлений, в частности экспрессии генов и *de novo* синтеза белка в нервной системе (Анохин, 1997; Gold, 2008). Согласно данным, полученным на другой перспективной экспериментальной модели ПТСР у грызунов, где стрессорной ситуацией является столкновение с хищником, синтез белков в мозге в момент травмирующего воздействия является критическим условием для последующего развития ПТСР (Adamec et al., 2006; Cohen et al., 2006).

Посттравматическое стрессовое расстройство у человека

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) согласно Международной классификации болезней (ICD-11, код 6B40) и Руководству по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-5) является нарушением эмоционального статуса человека и реакций на стрессорные ситуации. Причиной развития ПТСР является острая психологическая травма, вызванная сильным стрессорным воздействием, таким как участие в военных действиях или пребывание на территории военных действий, террористические акты, природные или техногенные ка-

тастрофы, семейное или сексуальное насилие, а также внезапная смерть близкого человека (Kulka et al., 1990; Davidson et al., 1991; Breslau et al., 1998; Germain et al., 2008; Шамрей, 2010). Ключевым свойством такого травматического опыта является способность вызывать ужас, беспомощность и страх смерти (или серьезной угрозы здоровью).

ПТСР развивается только у небольшого процента людей, подвергшихся подобным стрессорным воздействиям. Так, по данным Kessler и соавт. (1995), 60% мужчин и 50% женщин из развитых благополучных стран хотя бы раз в своей жизни сталкивались с ситуацией, имеющей психотравматический характер и потенциально способной привести к развитию посттравматического расстройства. Однако только у 20–30% людей из данной группы риска (т.е., по различным оценкам, от 1 до 10% людей из общей популяции) действительно развиваются ПТСР (Malloy et al., 1983; Helzer et al., 1987; Kulka et al., 1990; Breslau et al., 1999). Эпидемиологические исследования показывают, что ПТСР довольно распространено, при этом оценки колеблются от 1.3 до 12.2% в зависимости от изучаемой популяции (Shalev et al., 2017). ПТСР также ведет к существенным экономическим затратам из-за высокой стоимости лечения и длительной потери работоспособности у пациентов (Kessler, 2000). Кроме того, у ПТСР отмечается чрезвычайно высокая коморбидность с депрессивными и другими тревожными расстройствами, токсикоманией, наркоманией и алкоголизмом, что приводит к частым суицидам среди больных ПТСР. Женщины подвержены существенно большему риску развития ПТСР, чем мужчины, и страдают от более изнурительных симптомов после травмы (Holbrook et al., 2002). Эти данные говорят о наличии генетических и/или средовых факторов, приводящих к различиям в устойчивости людей к стрессу и склонности формировать ПТСР. Кроме того, относительно небольшой процент людей, страдающих ПТСР после столкновения с травматической ситуацией, говорит о том, что ПТСР является аномальной реакцией на стресс, а не адаптивным приспособительным ответом.

ПТСР включает в себя ряд симптомов, как психологических, так и физиологических. К симптомам, указывающим на развитие ПТСР, относятся: (1) мысленное возвращение к стрессорной ситуации (навязчивые, повторяющиеся, болезненные воспоминания о

травме; ночные кошмары на тему травмирующей ситуации; флэшбэки); (2) избегание мыслей, переживаний и ситуаций, напоминающих о травмирующем событии (и соответствующая физиологическая гиперреактивность в случае предъявления напоминающих стимулов); (3) нарушения памяти, такие как гипермнезия относительно одних аспектов травмирующего события и амнезия относительно других, а также усиление способности формировать отрицательные воспоминания при общем ухудшении памяти; (4) эмоциональная тупость, проявляющаяся в сокращении диапазона демонстрируемых эмоций и обеднении аффективной сферы; (5) избегание социальных контактов; (6) перевозбуждение (“hyperarousal”), проявляющееся в бессоннице, приступах неконтролируемой агрессии, повышенной бдительности и чрезмерной выраженности стартл-реакции (испуга, выражающегося во вздрагивании при предъявлении резкого неожиданного звука) (Кекелидзе, Портнова, 2009). Чаще всего из каждой группы симптомов (повторное переживание травмы, избегание, перевозбуждение) у одного пациента диагностируют только часть перечисленных признаков ПТСР (Pitman, Orr, 1993). Согласно DSM-5 диагноз ПТСР может быть поставлен в случае, если состояние соответствует ключевым критериям: человек должен был быть подвергнут смерти, угрозе смерти, фактическому и серьезному увечью или угрозе увечьем, фактическому сексуальному насилию или угрозе насилия (критерий А), и за этим должны последовать постоянные симптомы навязчивых повторных переживаний — интрузий (критерий В, требуется хотя бы один такой симптом), избегания (критерий С, требуется хотя бы один такой симптом), негативное состояние сознания и настроение (критерий D, требуется хотя бы два таких симптома) и возбуждение и реактивность (критерий Е, требуется хотя бы два таких симптома), которые привели к функциональным нарушениям и не были вызваны другими медицинскими или психическими заболеваниями. Для постановки диагноза данное состояние должно быть стабильным и длиться не менее месяца (Pitman, 1997). Симптомы ПТСР могут проявиться сразу же после травмы или быть отложенными на месяцы и даже годы, что говорит о важности инкубационного периода для развития расстройства; симптомы также могут быть острыми или хроническими (Gurvits et al.,

1993; Колов, 2010). Последние данные свидетельствуют о том, что существует значительная гетерогенность внутри синдрома и что проявление конкретных симптомов зависит от ряда факторов, включая время травмирующего события (например, в детстве или в зрелом возрасте) и тип воздействия. Например, ранняя хроническая межличностная травма и сексуальные посягательства у взрослых связаны с более серьезными симптомами ПТСР и более сильной эмоциональной дисрегуляцией, чем ранние или одиночные травмы (Kelley et al., 2009; Ehrling, Quack, 2010). Свидетельства нейробиологических исследований в пользу диссоциативного подтипа ПТСР и его последующее добавление в DSM-5 подтверждают, что значительная гетерогенность остается внутри синдрома (Wolf et al., 2012).

К физиологическим проявлениям ПТСР у человека относится усиленный ответ автономной нервной системы при осуществлении стартл-реакции, проявляющийся в повышении сердечной деятельности и кожно-гальванической реакции (Davidson et al., 1991; Orr et al., 1995). С данным ответом тесно связано понятие сенситизации (повышенной реактивности) защитных и стрессорных физиологических систем у пациентов с ПТСР. Считается, что физиологическая сенситизация проявляется поведенческой сенситизацией и симптомами повышенной возбудимости. Наиболее подробно охарактеризованным изменением, возникающим в нейроэндокринной системе при развитии ПТСР, является измененная реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Показано, что разнообразные стрессорные стимулы могут вызывать быструю активацию ГГНС, необходимую для адаптации организма к стрессу (Herman et al., 1997). Быстрая деактивация ГГНС достигается благодаря наличию отрицательной обратной связи, включающей стимуляцию кортизолом глюкокортикоидных рецепторов гипоталамуса, гипофиза и гиппокампа (Mason et al., 2002). Было показано, что у пациентов, страдающих ПТСР, среднесуточный уровень кортизона в крови понижен, а функционирование отрицательной обратной связи в ГГНС нарушено: введение малых доз агониста глюкокортикоидных рецепторов дексаметазона приводило к более слабому понижению уровня кортизона в крови, чем у здоровых людей (Yehuda et al., 1993; Gonenjian et al., 1996). Кроме того, о нарушении

работы отрицательной обратной связи в ГГНС свидетельствует повышенная плотность глюкокортикоидных рецепторов в тканях пациентов, страдающих ПТСР (Yehuda et al., 1995). Помимо этого, нарушения в нормальной работе ГГНС могут также приводить и к развитию нейровоспалительных реакций, и впоследствии — к повреждению клеток гиппокампа и его функций в адаптации к стрессу и регуляции поведения (Gulyaeva, 2019).

Пациенты с ПТСР демонстрируют повышенный ответ катехоламинэргической системы на связанные с травматической ситуацией стимулы (Blanchard et al., 1991; Murburg et al., 1994; Liberzon et al., 1999b) и повышенный среднесуточный уровень норадреналина и адреналина в крови (Gazarini, 2014). Гиперактивность катехоламинэргической системы связывают с симптомами перевозбуждения и повышенной бдительности, так как введение антагониста альфа-2-рецепторов иохимбина провоцирует ПТСР-подобные симптомы у здоровых людей, а у пациентов, страдающих посттравматическим расстройством, вызывает резкое ухудшение симптоматики (Southpark et al., 1993, 1999; Morgan et al., 1995).

Критерии для создания валидных моделей ПТСР у животных

Большое количество исследований посвящено причинам формирования, динамике развития, симптоматике и методам терапии ПТСР у человека, а также изучению нейрональных коррелятов различных проявлений данного расстройства (Pitman, 1997; Stam, 2007). Тем не менее физиологические механизмы, лежащие в основе развития посттравматического расстройства, все еще остаются неизвестными (Jovanovic, Ressler, 2010). Более того, существует несколько различных теоретических подходов, по-разному интерпретирующих симптомы ПТСР и расходящихся в том, какие физиологические изменения являются причинами, а какие — следствиями в развитии ПТСР (см. подраздел “Теории и предполагаемые механизмы развития ПТСР”).

Решение обозначенных вопросов и вскрытие механизмов ПТСР у человека осложнено по нескольким причинам. Во-первых, экспериментальное формирование посттравматического расстройства у человека невозможно, поскольку стрессогенная ситуация не может быть контролируемой и детально

зафиксированной. При клиническом изучении ПТСР исследователи имеют дело с чрезвычайно гетерогенной выборкой пациентов, зачастую без возможности ее четкой систематизации. Также по этическим причинам невозможно применение и всего спектра фармакологических или поведенческих воздействий, а физиологические или биохимические исследования ограничены неинвазивными или посмертными методиками. Очевидно, что все эти ограничения могут быть преодолены в случае создания адекватной модели ПТСР на животных.

На основании фактического материала, накопленного при изучении ПТСР в клинике, а также изложенных выше соображений, несколькими группами исследователей в разное время были предложены критерии оценки валидности моделей ПТСР на животных (Yehuda, Antelman, 1993; Belzung, Griebel, 2001; Siegmund, Wotjak, 2006). Все эти критерии основаны на трех базовых принципах: (1) внешняя обоснованность (“face validity”) — сходство свойств стрессорного стимула, симптомов ПТСР и его течения у животных и у человека; (2) предсказательная сила модели — соответствие терапевтических эффектов в модельной системе и у человека; (3) контролируемость (Siegmund, Wotjak, 2007).

Таким образом, критерии оценки моделей ПТСР у животных могут быть суммированы следующим образом:

1. Модель должна позволять тестировать проявления как обусловленного, так и сенситизированного страха, вызванного столкновением с травмирующим стимулом.

2. Стрессорное воздействие, приводящее к ПТСР-подобным проявлениям, должно быть кратким и четко очерченным во времени.

3. В модели должна существовать возможность изменять интенсивность стрессорного воздействия, а выраженность проявлений ПТСР должна определяться силой стрессора.

4. ПТСР-подобные симптомы должны сохраняться или усиливаться в течение как минимум нескольких недель после травмирующего воздействия.

5. Животное должно демонстрировать признаки гиперреактивности: ярко выраженную реакцию страха в ответ на стимулы, связанные с травматической ситуацией, повышенную тревожность и бдительность в ответ на новые стимулы.

6. Кроме того, должны присутствовать признаки гипореактивности и избегания — эмоциональная тупость и уход от социальных контактов.

7. Животные, подвергнутые стрессорному воздействию, должны различаться по степени выраженности ПТСР-подобных симптомов, чтобы обеспечить возможность изучения причин устойчивости или склонности к ПТСР, а также влияния генетических и средовых факторов на развитие данного расстройства.

8. Хроническое применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина должно приводить к хотя бы частичному снятию симптомов ПТСР у животных, поскольку именно это лечение является на сегодняшний день наиболее эффективным и часто применяющимся на людях (Albusher, Liberzon, 2002).

Моделирование ПТСР у грызунов

На данный момент было предложено более десятка различных моделей, в той или иной степени воспроизводящих спектр симптомов ПТСР на крысах или мышах (Flandreau, Toth, 2018; Aspesi, Pinna, 2019; Zhang et al., 2019). Данные модели делятся на две большие группы в соответствии с их специфичностью в моделировании ПТСР. Первая группа представляет собой различные ситуации экспериментального стресса, в которых воспроизводятся отдельные симптомы ПТСР (“неспецифические стрессорные модели”). Модели второй группы позиционируются как направленные непосредственно на воспроизведение фенотипических признаков ПТСР во всем возможном их разнообразии (“релевантные модели ПТСР”) (Liberzon et al., 2005).

1. Неспецифические стрессорные модели

В данном обзоре литературы этот тип моделей ПТСР у грызунов не будет рассмотрен подробно, поскольку каждая из подобных моделей не соответствует сразу нескольким приведенным выше критериям, хотя и воспроизводит определенные компоненты симптоматики ПТСР.

Так, в случае иммобилизации крыс, заключающейся в достаточно длительном (порядка 30–60 мин) ограничении подвижности животного путем помещения в камеру, име-

и ющую размеры тела крысы (Carli et al., 1989), было показано значительное снижение исследовательской активности и повышение тревожности в тесте “Открытое поле” (Shinba et al., 2001), зависящее от активации альфа-2-адренорецепторов, а также изменение ответа ГГНС на повторную иммобилизацию, проявляющееся в более быстром, чем у контрольных животных, возвращении к норме уровня адренокортикотропного гормона в крови (Marti et al., 2001). Однако данные гормональные изменения не наблюдались в случае применения новых стрессорных воздействий вместо повторной иммобилизации. Кроме того, после тестирования в крестообразном лабиринте или нанесения ЭКР уровень кортикостерона в крови животных, подвергнутых иммобилизации, сохранялся на высоком уровне дольше, чем у контрольных животных (Belda et al., 2008). Описанные изменения реактивности гормональной системы противостоят наблюдениям об общей сенситизации ГГНС у человека при ПТСР.

Еще одна стрессорная модель, имитирующая некоторые симптомы ПТСР, — это неизбежаемое плавание (тест Порсольта). При неизбежном плавании животное помещают на достаточно продолжительное время в сосуд, заполненный холодной или теплой водой так, чтобы животное не доставало лапами до дна и вынуждено было постоянно плавать (Stone, Lin, 2011). Было показано, что крысы, подвергнутые такому стрессу, при повторном тестировании флотируют достоверно больше, чем контрольные (Curtis et al., 1999), а также что через 24 ч после неизбежаемого плавания повышается экспрессия минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе и усиливается опосредованная этими рецепторами отрицательная обратная связь в ГГНС (Gesing et al., 2001; Вайдо и др., 2009). Тем не менее, хотя описанные нейроэндокринные изменения напоминают те, которые происходят при ПТСР, у крыс, подвергнутых неизбежному плаванию, они являются непостоянными и не сохраняются более 48 ч. Кроме того, поведенческие проявления ПТСР, такие как гиперреактивность, на животных, подвергнутых неизбежному плаванию, не исследовались (Liberzon et al., 2005). В данный момент модель неизбежаемого плавания относят скорее к моделям депрессии, чем ПТСР (Stone, Lin, 2011).

Модель выученной беспомощности в разное время и разными авторами трактовалась

и как модель ПТСР, и как модель депрессии у животных (Yan et al., 2010; Pryce et al., 2011; Hammack et al., 2012). Стрессорным стимулом в данном случае служит неизбежаемое и неконтролируемое животным электрокожное раздражение, наносимое многократно (иногда до 60 — 180 раз) (Vollmayr, Henn, 2001). Тестирование выработки выученной беспомощности производится в новой для животных обстановке, в которой они уже могут избежать ЭКР. Однако животные, подвергнутые прежде неизбежаемому шоку, оказываются неспособными освоить избегание в новой обстановке — данное поведение принято считать проявлением нарушений аффективной сферы и эмоциональной тупости (Anisman et al., 1984). Данную модель использовали для изучения ПТСР на животных (Krystal, Zweben, 1989; McDougall et al., 1991), однако невозможность наблюдать поведенческие симптомы выученной беспомощности после нанесения краткого стрессорного воздействия, возврат поведенческих и гормональных показателей к норме в течение 72 ч после ЭКР (Seligman et al., 1980), выраженность гипореактивности при отсутствии симптомов гиперреактивности, а также снижение, а не повышение, как в случае ПТСР, эффективности отрицательной обратной связи в ГГНС (King et al., 1993; Edwards et al., 2000; Рыбникова и др., 2010) заставляют считать выученную беспомощность все же моделью депрессии, а не ПТСР (Yehuda, Antelman, 1993; Chourban et al., 2005).

Кроме описанных выше стрессорных моделей у взрослых грызунов, имеется также несколько моделей, исследующих последствия травматического воздействия в детском или ювенильном возрасте. Данные модели также интересны для исследований механизмов ПТСР, поскольку ранний травматический опыт у человека, такой как семейное насилие или отказ родителей от ребенка, может служить причиной дальнейшего развития ПТСР у взрослых (Кекелидзе, Портнова, 2002). Было показано, что при депривации от матери, заключающейся в отъеме детенышей от кормящей матери на разные периоды времени, при достижении взрослого возраста такие детеныши демонстрируют поведенческие признаки, схожие с ПТСР (Liberzon et al., 2005). Среди данных поведенческих признаков выделяются такие, как гиперреактивность (повышение амплитуды стартл-реакции), увеличение тревожности при тестировании в “при-

поднятом крестообразном лабиринте” и “открытом поле”, усиление сенситизированного страха при помещении в новую обстановку и повышенную относительно контрольных животных способность к формированию аверсивной памяти (Imanaka et al., 2006; Siegmund et al., 2009). Кроме того, у животных, которые в детстве подверглись депривации от матери, наблюдается повышение содержания кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) в структурах головного мозга (Plotsky, Meaney, 1993; Ladd et al., 1996; Heim et al., 1997). Аналогично у пациентов с ПТСР наблюдается повышение концентрации КРГ в цереброспинальной жидкости (Sautter et al., 2003). Тем не менее повышение КРГ в цереброспинальной жидкости характерно не только для пациентов с ПТСР, но и для людей, страдающих депрессией (Paez-Pereda et al., 2011), а в модельных ситуациях на животных центральное введение КРГ приводит к появлению многочисленных поведенческих симптомов, характерных для пациентов с клинической депрессией (Nemiroff, Owens, 2002). Кроме того, животные, подвергнутые депривации от матери, во взрослом возрасте демонстрируют повышенный уровень глюкокортикоидов в крови (Kuhn et al., 1990; Pihoker et al., 1993), сниженный ответ отрицательной обратной связи в ГГНС и сниженное количество глюкокортикоидных рецепторов в мозге (Ladd et al., 2000), усиленный выброс АКТГ и глюкокортикоидов в ответ на слабые стрессорные стимулы (Plotsky, Meaney, 1993; Cirulli et al., 1994) – все эти изменения в точности противоположны тем, что наблюдаются при ПТСР и, наоборот, характерны для депрессии. Таким образом, ранняя депривация от матери у грызунов может рассматриваться как модель депрессивного расстройства, но не как модель ПТСР, развивающегося в результате детской травмы у человека.

2. Релевантные модели ПТСР

(а) Однократный продолжительный стресс (“single prolonged stress” – SPS)

Модель SPS была разработана Liberzon и соавт. (1997) исходя в первую очередь из задачи воспроизведения гормональных изменений, происходящих при ПТСР (такие как усиление отрицательной обратной связи в ГГНС и увеличение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов), и позже достаточно подробно исследована с точки зрения пове-

денческих проявлений. В данной модели, применяющейся преимущественно в работах на крысах, стрессорное воздействие состоит из трех стадий и заключается в двухчасовой иммобилизации животных, немедленно после которой следует двадцатиминутная сессия неизбежного плавания и через 15 мин после ее окончания – помещение крыс в пары эфира до момента потери сознания (Liberzon et al., 1996, 1999a; Yamamoto et al., 2009). Аналогично группе моделей, зависимой от времени сенситизации, “time-dependent sensitization” (Harvey et al., 2003), в SPS необходимым компонентом модели является семидневный период покоя перед тестированием животных, который обеспечивает время для развития симптомов ПТСР, а также гарантирует долговременность наблюдаемых поведенческих и физиологических изменений.

Крысы, подвергнутые SPS, демонстрируют повышенную чувствительность механизмов отрицательной обратной связи в ГГНС, что проявлялось в укороченном ответе выбросом АКТГ и кортикостерона на введение стрессированным животным дексаметазона (Liberzon et al., 1997). Кроме того, данные животные демонстрировали повышение экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, а соотношение количества глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в этой области мозга было существенно снижено относительно контрольных крыс (Liberzon et al., 1999a). Подобные изменения не наблюдали у животных, подверженных хроническому стрессу.

У крыс, подвергнутых SPS, были также исследованы другие биохимические показатели, предположительно связанные с ПТСР. Так, известно, что у пациентов, страдающих данным синдромом, наблюдается уменьшение объема гиппокампа (Apfel et al., 2011), которое связывают с токсическим действием глутамата через посредство NMDA-рецепторов (Chambers et al., 1999). В модели SPS было показано уменьшение количества NMDA-рецепторов в гиппокампе (Harvey et al., 2004) и изменена структура гетерохроматина в этой области (Дюжикова и др., 2007). Кроме того, у животных, подвергнутых SPS в исследовании на крысах, была нарушена способность к пространственному обучению в водном лабиринте Морриса (Harvey et al., 2003). Поскольку активация NMDA-рецепторов в гиппокампе необходима для формирования долговременной памяти (Izquierdo, Medina,

1997), уменьшение их количества после SPS может служить причиной сниженной способности к обучению и таким образом моделировать нарушения памяти, наблюдаемые у пациентов с ПТСР.

Помимо изменений в глутаматэргической системе, при ПТСР у человека также наблюдаются изменения в тормозных ГАМК-эргических путях, выражающиеся в снижении количества ГАМК-А-рецепторов в коре, таламусе и гиппокампе (Geuse et al., 2008). Аналогичные изменения наблюдаются у крыс после SPS. Кроме того, модулятор ГАМК-А-рецепторов топирамат обращает вызванное SPS усиление стартл-реакции (Khan, Liberzon, 2004).

На поведенческом уровне в модели SPS можно наблюдать некоторые изменения, характерные для ПТСР. Так, подвергнутые SPS животные демонстрируют признаки гиперреактивности и повышенной бдительности, проявляющиеся в усилении реакции страха после обучения УРЗ относительно контрольных животных (Takahashi et al., 2006; Iawamoto et al., 2007). Еще одним аспектом поведенческой симптоматики ПТСР у человека является устойчивость к угашению страха, связанного с травматической ситуацией (Rothbaum, Davis, 2003; Rauch et al., 2006; Martínez-Rivera et al., 2019). Также при ПТСР показана устойчивость к угашению памяти, сформировавшейся после классического обусловливания в эксперименте и не связанной с изначальной травмирующей ситуацией (Milad et al., 2008). В работе Yamamoto и соавт. (2008) было показано, что крысы, обучавшиеся через 7 дней после SPS условно-рефлекторному замиранию и затем в течение 5 дней проходившие процедуру угашения (помещения в тот же контекст, что и при обучении, на 10 мин), демонстрировали более медленную динамику угашения памяти и более выраженную реакцию страха в тесте, чем контрольные животные (Yamamoto et al., 2008).

Терапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина показала определенный эффект в модели SPS. Так, крысы, хронически получавшие пароксетин после SPS, демонстрировали возврат к нормальному уровню реакции страха при тестировании условно-рефлекторного замирания (Takahashi et al., 2006). Кроме того, пароксетин снижал уровень тревожности у стрессированных животных при тестировании в “приподнятом крестообразном лабиринте” и “откры-

том поле” (Рыбникова и др., 2008; Wang et al., 2008).

Таким образом, модель SPS в значительной степени воспроизводит симптомы, характерные для ПТСР у человека, в особенности те из них, которые связаны с гормональными изменениями. Однако необходимо отметить, что с точки зрения поведенческих проявлений ПТСР данная модель изучена недостаточно подробно и систематически. Например, наличие симптомов гипореактивности после SPS, таких как избегание социальных контактов и нарушение эмоциональной сферы, до сих пор не исследовано. Кроме того, модель SPS не отвечает критерию № 3 из приведенного выше списка: сила травмирующего воздействия при однократном продолжительном стрессе не может быть проварьирована однозначным образом, чтобы проследить взаимосвязь между силой стрессорного стимула и выраженностью проявлений ПТСР.

Еще одним существенным недостатком модели SPS является сложность исследования в ней поведения животных по отношению к компонентам травматической ситуации. Это является существенным недостатком модели, поскольку проявления страха при встрече со стимулом, напоминающим о полученной травме, избегание воспоминаний об этой травме и ее постоянное навязчивое переживание в мыслях, флэшбэках или снах являются одними из ключевых симптомов ПТСР (см. раздел “Посттравматическое стрессовое расстройство у человека”). Yamamoto и соавт. (2009) была предпринята попытка проследить изменения в поведении крыс, подвергнутых SPS, при повторном тестировании в тесте Порсольта. Было обнаружено, что данные животные демонстрируют увеличение продолжительности флотирования при повторном неизбежном плавании. Таких изменений не наблюдалось у контрольных животных, которые вместо всей процедуры SPS получали только сеанс вынужденного плавания. Однако интерпретация таких результатов существенно затруднена тем, что увеличение времени флотирования может трактоваться и как усиление страха, и как депрессивно-подобное состояние, а тест Порсольта не является достаточным для оценки ассоциативной памяти о травмирующей ситуации.

(б) Стресс при столкновении с хищником

Важным компонентом травматических ситуаций, приводящих к развитию ПТСР, является способность вызывать у человека страх серьезной травмы или смерти. Поэтому модели ПТСР на грызунах, использующие в качестве стрессогенной ситуации столкновение с хищником как таковым или с запахом хищника, обладают очевидной внешней обоснованностью и экологически релевантны, поскольку вызывают у животных проявления страха и стрессовой реакции (Adamec et al., 1998; Blanchard et al., 1998; McGregor et al., 2002).

В моделях столкновения с хищником были использованы как крысы (Adamec, Shallow, 1993), так и мыши (Calvo-Torrent et al., 1999), с преобладанием исследований на крысах. В качестве стрессирующей ситуации чаще всего выступает помещение грызуна на 5–10 мин в новую незнакомую комнату, в которой находится кошка (Adamec, Shallow, 1993; Adamec et al., 1998, 2001, 2003). Кошка приучена к крысам, поэтому оба животных могут свободно взаимодействовать, но непосредственной атаки со стороны кошки крыса не испытывает. Вторым часто используемым для моделирования ПТСР стрессогенным стимулом является предъявление грызунам запаха мочи хищника (кошки) (Cohen, et al., 1996, 1999, 2000, 2003). Поведенческие результаты, обнаруживаемые при обоих видах травмирующего воздействия у крыс, согласуются друг с другом, а сравнительного анализа поведения после предъявления запаха хищника и столкновения с самим хищником до сих пор проведено не было, поэтому в дальнейшем эти две модели будут рассматриваться совместно, без специального обсуждения конкретного типа стрессора.

Столкновение с хищником приводит к выраженным краткосрочным (порядка 24 ч) поведенческим эффектам, таким как усиление оборонительного поведения, избегание социальных контактов, замирание в новой обстановке и усиление поведения, связанного с оценкой риска (Blanchard, Blanchard, 1989).

Помимо острого стрессогенного эффекта, столкновение с хищником или его запахом приводит к долговременным (вплоть до нескольких месяцев) изменениям в поведении животных. У стрессированных крыс были обнаружены признаки эмоциональной тупости и нарушения социального поведения

(Adamec et al., 2003), поведенческой сенситизации при тестировании в темно-светлой камере (Adamec, 2001; Adamec et al., 2001), а также усиление тревожности при тестировании в “приподнятом крестообразном лабиринте” (Adamec, Shallow, 1993; Adamec, 1997, 2001; Calvo-Torrent et al., 1999; Cohen et al., 1996, 1999, 2003). Кроме того, крысы, подвергнутые стрессу столкновения с хищником, демонстрировали признаки гиперреактивности, характерные для ПТСР: как амплитуда стартл-реакции, так и время привыкания к процедуре стартла были значительно повышены у стрессированных животных (Adamec, 1997; Adamec et al., 2003, 2006; Hebb et al., 2003; Cohen et al., 2006). Таким образом, модель стресса при столкновении с хищником может считаться валидной моделью поведенческой гиперреактивности и общего повышения тревожности при ПТСР (Adamec et al., 1998, 2006, 2007).

В дальнейшем данная модель была подробно исследована с точки зрения уточнения данных о поведенческих особенностях животных после стресса столкновения с хищником. Так, было показано, что крысы проявляют признаки обусловленного страха, связанного с той обстановкой, в которой происходила встреча с хищником (Adamec et al., 2006), что является важным компонентом симптоматики ПТСР у человека (признаки повторного переживания). Еще одной важной характеристикой данной модели является возможность предсказать выраженность симптомов стрессорного расстройства у животных исходя из их поведения в момент столкновения с хищником. Так, коррелятивный анализ продемонстрировал, что как тип поведения кошки по отношению к крысе, так и форма оборонительного ответа крысы могут быть использованы для предсказания уровня тревожности у грызуна при тестировании через неделю в “приподнятом крестообразном лабиринте” (Adamec et al., 1998). Так как проблема определения группы риска в момент получения эмоциональной травмы является важной клинической проблемой в терапии ПТСР у людей (Marmar et al., 1994; Ikin et al., 2004; Zohar et al., 2011), наличие такой корреляции у стрессированных крыс является важным преимуществом модели столкновения с хищником, которым не обладают прочие модели.

Еще одной важной в клинической перспективе проблемой является выявление ме-

ханизмов, связанных с устойчивостью к ПТСР или склонностью к развитию посттравматического расстройства (Charney, 2003), так как не все люди, столкнувшиеся с травматической ситуацией, в дальнейшем развивают ПТСР (Kessler et al., 1995). Аналогично многие исследования показывают, что крысы в разной степени подвержены развитию симптомов травмы после встречи с хищником или его запахом (Cohen et al., 2003, 2004; Cohen, Zohar, 2004). Так, в большинстве тестов крысы демонстрируют высоко вариабельное поведение. Сосредоточившись на тестировании в “приподнятом крестообразном лабиринте” и изучении стартл-реакции, исследователи обнаружили, что 25% крыс, подвергнутых стрессу хищником, показывают высокий уровень тревожности и выраженное повышение амплитуды стартла; в то же время 25% животных вообще не отличаются по данным показателям от контроля (Cohen et al., 2003, 2004; Cohen, Zohar, 2004).

На основании приведенных выше данных о вариабельности поведения стрессированных столкновением с хищником крыс при тестировании в ПКЛ и стартл-реакции, а также клинических наблюдений о том, что только 15–35% (по различным оценкам) людей (Breslau et al., 1991, 1998), подвергшихся травматическому воздействию, в дальнейшем развивают ПТСР, группой Cohen и соавт. были разработаны поведенческие критерии развития ПТСР (Cohen, Zohar, 2004; Cohen et al., 2003, 2004, 2006). Данные критерии позволяют разбить популяцию крыс, подвергнутых стрессогенному столкновению с хищником на “хорошо адаптирующихся” (“минимальный поведенческий ответ на стресс”) и “не адаптирующихся” (“экстремальный ответ на стресс”). Данные критерии разграничения животных по субпопуляциям базируются на результатах тестирования в “приподнятом крестообразном лабиринте” и уровне стартл-реакции через 7 дней после столкновения с хищником:

1. “минимальный поведенческий ответ” — субпопуляция крыс, проводящих 0–1 мин в закрытых рукавах крестообразного лабиринта и делающих не менее 8 заходов в открытые рукава, а также демонстрирующие стартл-реакцию с амплитудой менее 700 единиц и нормальной скоростью привыкания в ответ на звук громкостью 110 дБ;

2. “экстремальный поведенческий ответ” — субпопуляция крыс, проводящих 5 мин в за-

крытых рукавах ПКЛ и не делающих ни одного захода в открытые рукава, а также демонстрирующие стартл-реакцию с амплитудой более 800 единиц и замедленным привыканием к звуку громкостью 110 дБ.

Эти критерии позволили авторам изучать физиологические изменения у крыс после стресса хищником отдельно в обеих популяциях и тем самым выявлять кандидатные механизмы, связанные с различной склонностью животных развивать ПТСР (Cohen, Zohar, 2004; Cohen et al., 2004, 2006). Однако к существенным недостаткам данных поведенческих критериев субгруппировки животных можно отнести их полную зависимость от конкретных поведенческих тестов (ПКЛ, стартл-реакция) и тех условий, в которых эти тесты были проведены, что сильно затрудняет применение критериев Cohen и соавт. в других исследованиях.

Модель стресса при столкновении с хищником также была исследована с точки зрения гормональных изменений, происходящих с этими животными. Так, было показано, что у крыс, подвергнутых стрессу хищником, уровень кортикостерона в крови повышается в течение 60 мин после стресса (Adamec et al., 2005; Cohen et al., 2006). Однако реактивность петли отрицательной обратной связи у этих животных до сих пор не исследована. Тем не менее сравнительное исследование, проводившееся параллельно на крысах в модели столкновения с хищником и на пациентах в эксперименте, моделирующем травматическую ситуацию, показало, что введение кортикостерона или гидрокортизона в высокой дозе в течение нескольких (до 6) часов после стрессорной ситуации в обоих случаях приводит к ослаблению ПТСР-подобных проявлений (Cohen et al., 2006; Zohar et al., 2011). Такие результаты могут свидетельствовать о том, что выброс кортикостерона в момент эмоциональной травмы запускает изменения в системах стрессорного ответа, ведущие к сенситизации, усилению оборонительного поведения и симптомам избегания и гиперреактивности (Roosendaal, 2003).

Во многих исследованиях, выполненных на модели столкновения с хищником, было показано вовлечение нейрональных сетей оборонительного поведения и эмоционального ответа в формирование поведенческих проявлений ПТСР. Так, введение блокаторов NMDA-рецепторов в миндалину крыс перед

стрессом уменьшало в последующем уровень тревожности животных (Adamec et al., 1999). Кроме того, было показано вовлечение в формирование ПТСР-подобных симптомов таких ассоциированных со страхом и эмоциональными проявлениями структур мозга, как миндалина, вентральный угловой пучок и околосредовое серое вещество (Maren, Fancelow, 1995; Brandão et al., 1999; Canteras, Goto, 1999; Adamec et al., 2001; 2003).

Таким образом, модель стресса при столкновении с хищником хорошо изучена с точки зрения поведенческих особенностей и нейрональных механизмов ПТСР. Кроме того, эта модель позволяет изучать внутрипопуляционную вариабельность ответа на стресс и обладает высокой экологической правдоподобностью, а потому является многообещающей для исследования причин развития ПТСР.

(в) Модели ПТСР, основанные на нанесении электрокожного раздражения в качестве стрессорного стимула

Модели ПТСР, использующие в качестве стрессирующего стимула однократное нанесение ЭКР, хотя и не обладают достаточной экологической правдоподобностью, но позволяют воспроизвести некоторые важные особенности травмирующей ситуации, приводящей к ПТСР человека: непредсказуемость и неконтролируемость этой ситуации, а также варьирование силы стрессорного эпизода в широких пределах (Foa et al., 1992). Кроме того, в случае применения ЭКР, стрессорный стимул четко ограничен во времени, что также важно для анализа дальнейших поведенческих эффектов. ЭКР может также иметь различную силу и длительность (0.5–3.0 мА; 2–10 с), и быть нанесено от 1 до 5 раз, но, в отличие от выработки выученной беспомощности, все аверсивные процедуры совершаются в одну сессию (Li et al., 2006; Siegmund, Wotjak, 2007; Kung et al., 2010). Данные модели использовали как в работах на крысах (Rasmussen et al., 2008), так и на мышах (Li et al., 2006; Siegmund, Wotjak, 2007).

После нанесения животным ЭКР можно наблюдать многие поведенческие признаки, схожие с той симптоматикой, которая развивается при ПТСР. К ним относятся усиление способности к формированию аверсивной памяти в модели условно-рефлекторного за-

мирования (Maier, 1990), усиление неophobia (Job, Barnes, 1995), ослабление социального поведения (Short, Maier, 1993), усиление тревожности в “открытом поле” или “приподнятом крестообразном лабиринте” (Bruijnzeel et al., 2001; Stam et al., 2002; Pijlman, van Ree, 2002), повышение амплитуды стартл-реакции и замедление привыкания к предъявляемому резкому звуку (Servatius et al., 1995; Pijlman et al., 2002). Данные изменения являются долговременными и выявляются на протяжении как минимум 7–20 дней после ЭКР (Pijlman et al., 2002; Stam et al., 2002; Siegmund, Wotjak, 2006) с постепенным усилением признаков ПТСР (Servatius et al., 1995; Bruijnzeel et al., 2001).

На гормональном уровне у животных после ЭКР выявляются изменения в ГГНС, сходные с теми, что обнаружены при ПТСР. Так, столкновение с новыми стрессорами приводит к снижению относительно контроля выбросу АКТГ и увеличению плотности глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе через 14 дней после ЭКР (van Dijken et al., 1993), что свидетельствует об усилении работы отрицательной обратной связи в ГГНС. Кроме того, повышенный уровень КРГ был найден в спинномозговой жидкости крыс после ЭКР (Irwin et al., 1986; Миронова, Рыбникова, 2008).

Одним из перспективных направлений развития модели ПТСР с применением ЭКР является предъявление животным обстановочных нападений, предложенное Рупоос и соавт. (1996). В данном случае нападения призваны выступать аналогом повторного переживания травматической ситуации в мыслях и снах у человека. Животным наносят ЭКР в темном отсеке темно-светлой камеры (животное заходит туда само, избегая яркого освещения во втором отсеке), после чего дают обстановочные нападения, помещая в светлый отсек камеры (дверца в темный при этом остается закрытой) на 1 мин в неделю течение 3–6 нед (Рупоос et al., 1996; Louvart et al., 2005). Тестирование поведения начинается через 24 ч после предъявления последнего нападения.

Повторные нападения в течение месяцев не вызывают у животных угашения страха по отношению к ассоциированной с травмой обстановке, что проявляется в постоянно повышенном латентном периоде захода в темный (аверсивный) отсек, снижении количе-

ства заходов и времени в этом отсеке, увеличении времени замирания в установке (Louvard et al., 2005, 2006; Li et al., 2006; Kung et al., 2010; Hawley et al., 2011).

Помимо обусловленного страха, животные после ЭКР и обстановочных напоминаний демонстрировали повышение тревожности при тестировании в “приподнятом крестообразном лабиринте” и “открытом поле”, (Pynoos et al., 1996; Li et al., 2006; Kung et al., 2010), а избегание социальных контактов (Louvard et al., 2005), усиление неophobia — в тесте подавления пищевого поведения, вызванного новизной (Hawley et al., 2011), и увеличение времени флотирования в тесте неизбежного плавания при уменьшении времени активного плавания (признаки эмоциональной тупости) (Kung et al., 2010).

Было показано, что напоминания повышают амплитуду стартл-реакции как по отношению к контролю, так и ЭКР без напоминаний в темноте и на свету (Pynoos et al., 1996; Rasmussen et al., 2008), т.е. стрессированные животные демонстрировали гиперреактивность по отношению к незнакомому резкому звуку. Кроме того, важным открытием является обнаруженная Rasmussen и соавт. (2008) корреляция между амплитудой стартл-реакции до нанесения ЭКР и напоминаний с амплитудой стартл-реакции и поведенческими показателями тревожности в “приподнятом крестообразном лабиринте” после всей стрессирующей процедуры. То есть модель с применением напоминаний может быть использована для изучения предрасположенности различных животных к развитию ПТСР. Действительно, в работе Olson и соавт. (2010) такое исследование было проведено: животных разделили на подверженных стрессу (прирост амплитуды стартл-реакции при повторном тестировании относительно начального уровня до стресса — больше 70%) и устойчивых (прирост амплитуды стартла менее 30%) и обнаружили, что у подверженных стрессу крыс уровень тревожности и гиперреактивности существенно выше, чем у контрольных и устойчивых. Кроме того, склонные к развитию травматических последствий крысы демонстрировали более высокий уровень обусловленного страха при повторном помещении в темно-светлую камеру и активацию нейронов, связанных со стрессом структур мозга (миндалины, голубое пятно) после неизбежного плавания.

На физиологическом уровне у животных, подвергавшихся ЭКР, а затем получавших обстановочные напоминания, наблюдалось повышение концентрации кортикостерона в крови, а затем быстрое его снижение как при самих напоминаниях, так и при новом стрессорном воздействии (неизбежном плавании) (Louvard et al., 2005, 2006; Rasmussen et al., 2008). Кроме того, экспрессия рецепторов глюкокортикоидов в гиппокампе также была повышена (Louvard et al., 2006). Таким образом, наблюдались характерные признаки усиления работы отрицательной обратной связи в ГНЧС, выявляемые при развитии ПТСР у человека.

Исходя из изложенных выше данных можно сказать, что модель ПТСР у грызунов, основанная на нанесении ЭКР в сочетании с последующими обстановочными напоминаниями, является весьма многообещающей, так как воспроизводит многие аспекты симптоматики ПТСР у человека. К ним относятся сильный обусловленный страх по отношению к напоминаниям о травмирующей ситуации, признаки эмоциональной тупости и социальной замкнутости, гиперреактивность по отношению к новым стимулам и повышенная общая тревожность. К бесспорным преимуществам модели относятся долговременность поведенческих изменений (многие месяцы после начального стресса) и их устойчивость к угашению. Однако в данный момент модель не является еще достаточно подробно изученной с точки зрения физиологических механизмов этих изменений. Кроме того, роль самих напоминаний в формировании такого поведенческого фенотипа изучалась только в одной работе (Pynoos et al., 1996) и недостаточно подробно.

Недавно была предложена новая модель ПТСР, опирающаяся на представление о двухкомпонентной природе посттравматического расстройства и позволяющая оценить как ассоциативную память о травматической ситуации, так и процессы сенситизации, развивающиеся на поведенческом уровне после стресса (Siegmund, Wotjak, 2007). Данная модель была разработана на мышах и использует в качестве стрессорного стимула ЭКР силой 1.5 мА и длительностью 2 с. Затем животных тестируют на “обусловленный страх” (помещение в ту же обстановку, что и при нанесении ЭКР) и “сенситизированный страх” (помещение в новую незнакомую обстановку с предъявлением нейтрального тона) — эти

два типа тестирования являются обязательными для данной модели. Ранее было продемонстрировано, что мыши, подвергавшиеся стрессорному воздействию, демонстрируют в такой обстановке страх, выражающийся в замирании (van Dijken et al., 1992, 1993; Murison, Overmier, 1998; Stam et al., 2002). Авторами описываемой модели было также убедительно показано, что замирание в ответ на предъявление нейтрального тона является отражением процессов общей сенситизации к новым потенциально опасным стимулам у животных, подвергшихся стрессорному воздействию, а не является следствием генерализации обусловленного страха в новом контексте (Kamprath, Wotjak, 2004).

В данной модели было показано, что уровень обусловленного и сенситизированного страха напрямую коррелирует с силой полученного ЭКР (стрессорного стимула), т.е. является дозо-зависимым; при этом выраженность обусловленного страха не меняется со временем и остается стабильно высокой на протяжении минимум 28 дней после стрессорного воздействия, в то время как сила сенситизированного страха растет на протяжении всего этого времени. Тестирование тех же животных в норковой камере через 7–10 дней после стресса выявило существенное снижение исследовательской активности, усиление неophobia и такие проявления эмоциональной тупости, как увеличение времени флотирования при неизменном времени активного плавания в тесте Порсолта (Siegmund, Wotjak, 2007). Также у животных, получавших ЭКР, наблюдалось увеличение амплитуды стартл-реакции в ответ на предъявление звука (105–115дБ) (Golub et al., 2011). Кроме того, мыши, получавшие ЭКР, демонстрировали признаки избегания социальных контактов. Было также обнаружено, что мыши разных сублиний линии C57Bl/6 являются в разной степени подверженными развитию ПТСР-подобных симптомов, что говорит о возможности использовать эту модель для изучения генетических и эпигенетических предпосылок к ПТСР (Siegmund, Wotjak, 2007). Так, у сублинии мышей C57Bl/6, склонной к развитию ПТСР, в гиппокампе и миндалине наблюдались изменения в активности киназ, участвующих в развитии долговременной потенциации (Dahlhoff et al., 2010). Кроме того, методом перекрестного выращивания было показано, что склонность или устойчивость к развитию ПТСР в

описываемой модели у разных сублиний мышей определялась уровнем материнского ухода: самки устойчивой к стрессу сублинии ухаживали за своим потомством лучше, чем матери у подверженной ПТСР линии (Siegmund et al., 2009).

Помимо генетических и эпигенетических различий в склонности к развитию ПТСР после ЭКР, мыши одной сублинии C57Bl/6 демонстрировали высокую вариабельность по уровню сенситизированного страха, причем максимальной выраженности разделение животных на устойчивых и склонных к ПТСР достигало на наиболее поздних сроках тестирования (28 дней после ЭКР). Хроническое введение животным ингибитора обратного захвата флуоксетина приводило к уменьшению выраженности симптомов ПТСР, и только у склонных к его формированию животных (Siegmund, Wotjak, 2007).

Угашение памяти у животных, получавших ЭКР в качестве стрессорного стимула, эффективно снижало выраженность обусловленного и генерализованного страха, но не проявлений гиперреактивности (в тесте на сенситизированный страх и стартл-реакцию), если сессии угашения начинались через месяц после стрессорного воздействия. Тем не менее, если угашение производили, начиная со следующего дня после стрессирования мышей, то симптомы гиперреактивности также ослабевали (Golub et al., 2009).

Кроме приведенных выше результатов было также обнаружено, что обусловленный и сенситизированный компоненты страха в обсуждаемой модели являются независимыми друг от друга, причем формирование обусловленного страха нарушается блокадой NMDA-рецепторов в гиппокампе при стрессировании мышей, а проявления гиперреактивности (сенситизированного страха) при этом никак не изменяются (Siegmund, Wotjak, 2008). Кроме того, у мышей после ЭКР в данной модели наблюдалось уменьшение объема гиппокампа, аналогичное обнаруженному у пациентов, страдающих ПТСР, а также уменьшение объема миндалины через 2 мес после стресса (Golub et al., 2011).

С точки зрения изменений, происходящих на физиологическом уровне, обсуждаемая модель ПТСР пока что мало изучена. Однако многообещающие данные были получены в экспериментах с мышами, несущими нокаут гена рецептора КРГ I типа в лимбических

структурах мозга: у этих животных наблюдалась резистентность к развитию ПТСР-подобного фенотипа в данной модели. Этот эффект воспроизводился и на генетически нормальных мышах, которым перед нанесением ЭКР вводили селективный антагонист рецепторов КРГ I типа (Thoeringer et al., 2012).

Таким образом, из приведенных выше результатов можно видеть, что модель ПТСР на мышах, предложенная Siegmund и Wotjak (2007), полностью соответствует всем выдвинутому в прошлых разделах критериям валидности модели ПТСР у человека и полноценно воспроизводит симптоматику посттравматического расстройства. При этом нужно отметить, что, с точки зрения физиологических проявлений ПТСР, на сегодняшний день эта модель, являющаяся относительно новой, исследована явно недостаточно.

Теории и предполагаемые механизмы развития ПТСР

Несмотря на большие успехи в изучении ПТСР как на поведенческом и психологическом, так и на физиологическом уровне у людей, а также на большое количество моделей ПТСР на лабораторных животных, многие из которых хорошо разработаны, в теоретическом плане феномен посттравматического синдрома остается в большой степени загадочным. Также нет на сегодняшний день и окончательного согласия на тему причинной связи между различными явлениями в симптоматике ПТСР и тех механизмов, которые приводят к развитию травматического расстройства. В данном разделе будут рассмотрены основные теории причин и механизмов ПТСР, а также те проверяемые в эксперименте следствия, которые могут быть выведены из каждой такой гипотезы.

1. ПТСР как нарушение работы систем стрессорного ответа организма

На протяжении нескольких десятилетий преобладающим взглядом на причины развития ПТСР было представление о нарушении работы систем стрессорного ответа организма вследствие перенесенной травмы (Yehuda, Antelman, 1993; Cohen, Zohar, 2004; Liberzon et al., 2005; Cohen et al., 2006). Главной такой системой, участвующей в регуляции поведения, является ГГНС, поэтому преобладающее количество исследований в этом теоре-

тическом русле посвящено изменению ее реактивности при ПТСР. Действительно, большое количество исследований на людях говорит о существенных изменениях в работе ГГНС у пациентов, страдающих посттравматическим расстройством (Yehuda et al., 1993; Boscarino, 1996; Yehuda et al., 1996; Goenjian et al., 1996; Herman et al., 1996; Bremner et al., 1997; Liberzon et al., 1999a). У людей, страдающих ПТСР, признаки гиперреактивности и сенситизации стрессорного ответа проявляются не только на физиологическом, но и на поведенческом уровне (Morgan et al., 1995; Liberzon et al., 1999b; Shalev et al., 2000; Albu-cher, Liberzon, 2002; Shin et al., 2005).

Исходя из взгляда на ПТСР как на нарушение стрессорного ответа, были сформулированы многие современные модели этого расстройства на грызунах (неспецифические стрессорные модели, SPS, а также стресс при столкновении с хищником — см. предыдущий раздел). В этих моделях показано, что попадание животного в стрессорную ситуацию приводит к долговременному повышению тревожности (van Dijken et al., 1992, 1993; Weidenmayer, 2004; Khan, Liberzon, 2004; Yamamoto, 2009), гиперреактивности на уровне поведения, выражающейся, например, в усилении стартл-реакции (Morgan et al., 1995; Balogh et al., 2002; Khan, Liberzon, 2004; Adamec et al., 2006) и изменениям в ГГНС, аналогичным наблюдениям на человеке (van Dijken et al., 1992; Bruijnzeel et al., 2001; Marti et al., 2001).

Данный теоретический подход к ПТСР является на сегодняшний день, пожалуй, не только наиболее разработанным экспериментально, но и наиболее успешным в плане практического применения. Так, было высказано предположение, что причина развития ПТСР заключается в сенситизации систем стрессорного ответа из-за повышения уровня глюкокортикоидных гормонов в крови при травмирующей ситуации. Причем если такое повышение оказывается сравнительно небольшим, то ПТСР развивается с большей вероятностью, чем при существенном увеличении концентрации глюкокортикоидных гормонов (Roosendaal, 2003). Данная гипотеза была блестяще проверена в эксперименте, совместившем исследование на людях, получавших инъекции гидрокортизона после автомобильной аварии, и крысах, которым вводили гидрокортизон после встречи с хищником (Zohar et al., 2011). Вве-

дение гидрокортизона снижало вероятность развития ПТСР у пациентов после аварии и смягчало поведенческие ПТСР-подобные проявления у крыс, подвергшихся стрессу при столкновении с хищником.

Тем не менее, несмотря на успех теоретического взгляда на ПТСР как на чисто “стрессорное” расстройство, такой подход полностью упускает из вида все богатство симптоматики ПТСР, связанное непосредственно с памятью о пережитой травме. Такими симптомами являются: повторное переживание травмирующей ситуации в мыслях или снах, навязчивые возвращающиеся воспоминания о травматической ситуации, флэшбэки, а также избегание любых ситуаций, хоть в каких-то деталях схожих с травматической (см. первый раздел данного Обзора).

Соответственно, и в построенных исходя из этой гипотезы модельных ситуациях на грызунах исследование памяти и ассоциативных процессов, связанных с компонентами изначальной травмы, очень сильно затруднено, если вообще возможно (см. разделы “Неспецифические стрессорные модели”, “Однократный продолжительный стресс”).

Исходя из сказанного выше, понимание ПТСР как исключительно “стрессорного” расстройства представляется практически плодотворным, но теоретически неполным.

2. ПТСР как нарушение процессов формирования/хранения/извлечения авersiveивной памяти

Успехи современной нейробиологии памяти заставили исследователей ПТСР в последние 10 лет обратить внимание на ту часть симптоматики посттравматического расстройства, которая связана с памятью о стрессорном событии (Elzinga, Bremner, 2002; Adames et al., 2006). Некоторые авторы видят причину развития ПТСР в необыкновенно сильных воспоминаниях о травматической ситуации, а также в нарушении обработки информации об этой ситуации в нейрональных сетях, связанных с классическим обусловливанием и авersiveивной памятью (Elzinga, Bremner, 2002; Cohen et al., 2005; Johnson et al., 2012). Действительно, ПТСР характеризуется необычайно яркими воспоминаниями об одних аспектах травматического события (гипермнезией) при отсутствии манифестируемых воспоминаний о других аспектах (частичной ретроградной амнезией) (Ehlers et al.,

2004). Навязчивые воспоминания о травме обычно весьма ярки, могут включать компоненты повторного переживания, сравнимого по силе с реальной ситуацией (флэшбэки) (van der Kolk, 1994).

Кроме того, исследования с использованием методов функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что у пациентов с ПТСР наблюдается усиленная активация структур мозга, вовлекающихся в классическое обусловливание (Shi, Davis, 2001; LeDoux, 2003; Lanuza et al., 2008; Sun et al., 2020), особенно в ситуациях формирования и извлечения авersiveивной памяти (Bremner, 2002; Bremner et al., 2005). К этим структурам относятся миндалины, гиппокамп, цингулярная и префронтальная кора.

Кроме того, было обнаружено, что у пациентов, страдающих ПТСР, уменьшен объем гиппокампа (Bremner et al., 1995, 1997; Gurvits et al., 1996), а степень отклонения объема гиппокампа от нормы коррелирует с вероятностью развития ПТСР (Gilbertson et al., 2002). Это наблюдение было подтверждено в исследованиях разных видов травм и на разных популяциях, а также поддержано результатами последней крупной работы по нейромиджингу пациентов с ПТСР (Logue et al., 2018). Однако остается неясным, приводит ли непосредственно травма к атрофии гиппокампа или, наоборот, люди с маленьким объемом гиппокампа имеют большую предрасположенность к развитию ПТСР после травмирующего воздействия (Kremen et al., 2012). В исследованиях методами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) пациенты с ПТСР демонстрировали сниженную активность гиппокампа при решении задачи на декларативную память по сравнению с людьми, которые подвергались травмирующему событию, однако у них не развивалось ПТСР (Bremner et al., 2003), а также снижение активности гиппокампа и неспособность воспроизвести память об угашении страха в задаче условно-рефлекторного замиранья (Milad et al., 2009).

Как еще один аргумент в пользу гипотезы о ПТСР как о нарушении нормальных функций авersiveивной памяти, различными авторами представляется тот факт, что память о травматической ситуации при посттравматическом расстройстве практически не подвергается угашению (Rothbaum, Davis, 2003; Germain et al., 2008; Milad et al., 2008), в то время

как нормальная память, сформированная после обусловливания, может быть угашена (Martínez-Rivera et al., 2019).

Описанный выше взгляд на механизмы развития ПТСР привел к формированию новых моделей этого расстройства на грызунах (например, см. модель, предложенную Рупоос и соавт. (1996)). Эти модели демонстрируют хорошую согласованность поведенческого фенотипа животных с той симптоматикой, которая наблюдается у человека, в том числе чрезвычайную длительность проявлений ПТСР и невозможность угашения памяти о травмирующей ситуации.

Эти новые представления о ПТСР как нарушении адаптивной аверсивной памяти породили целую волну исследований, проверяющих вовлечение различных молекулярных механизмов консолидации аверсивной памяти в формирование ПТСР в модельных экспериментах на животных (Nadel et al., 2012). К установленным процессам относятся, в частности, NMDA-зависимая долговременная потенция в гиппокампе и миндале в момент травмирующей ситуации (Adamec et al., 1998) и активация внутриклеточных молекулярных каскадов, участвующих в развитии потенции в тех же структурах (Dahlhoff et al., 2010); увеличение уровня фосфорилирования CREB (calcium-response element binding protein) при травме или попадании в новую стрессогенную обстановку (Adamec et al., 2003; Blundell, Adamec, 2006); снижение вероятности формирования ПТСР у животных при введении в момент травмы блокаторов специфических киназ, вовлеченных в консолидацию памяти (Cohen et al., 2010); активация экспрессии генов, связанных с консолидацией памяти (Zhang et al., 2006; Kozlovsky et al., 2008; Olson et al., 2010), и многие другие.

Кроме коррелятивных исследований, гипотеза о том, что механизм ПТСР сходен с классическим обусловливанием и подобен механизмам консолидации аверсивной памяти, была подвергнута определенной проверке с помощью амнестических агентов. Так, в трех исследованиях, проводившихся на модели стресса при столкновении с хищником у крыс (Adamec et al., 2006; Cohen et al., 2006; Kozlovsky et al., 2008), было показано, что блокада синтеза белка нарушает формирование ПТСР-подобных расстройств поведения в данной модели, аналогично тому, как она нарушает процесс белок-зависимой кон-

солидации памяти (Gold, 2008). Внутривентрикулярное или внутримозговое введение блокатора синтеза белка анизомицина непосредственно до или до 1 ч после контакта с хищником (т.е. в том же временном окне, когда анизомицин нарушает формирование памяти) приводило к долговременному снижению тревожности в тесте ПКЛ, уменьшению амплитуды стартл-реакции и ускорению и уменьшению вероятности развития ПТСР-подобного фенотипа. Также было показано, что введение анизомицина за час до стресса, вызванного хищником, приводит к существенному снижению уровня кортикостерона в крови крыс по сравнению с животными, подвергавшимися стрессу и получавшими инъекцию физиологического раствора (Kozlovsky et al., 2008). Аналогичным было и действие анизомицина при повторении травматической ситуации у тех же крыс. При предъявлении же животным обстановочного напоминания о травматической ситуации (экспериментальная ситуация, созданная по аналогии с парадигмой реконсолидации памяти) анизомицин не оказывал такого воздействия на развитие ПТСР-подобных симптомов у крыс (Cohen et al., 2006).

Авторы изложенных выше работ интерпретировали свои данные как свидетельствующие о консолидационно-подобной динамике развития ПТСР в данной модели и о зависимости этих процессов от тех же молекулярных механизмов, что задействованы в консолидации памяти. При этом данные об устойчивости фенотипа ПТСР к блокаде синтеза белка при обстановочном напоминании были соотнесены с неугашаемостью реакции страха на компоненты травматической обстановки и, соответственно, о белок-независимости эффектов, вызванных обстановочными напоминаниями.

Несмотря на большой объем данных, на первый взгляд подтверждающих обоснованность гипотезы о ПТСР как о нарушении обусловливания и формирования памяти, данное предположение не может считаться полностью удовлетворительным по следующим причинам:

1. Как ни парадоксально, оно игнорирует тот фактический материал о состоянии памяти при ПТСР, который накоплен клиническими исследованиями. Как было сказано выше, антероградных изменений функций памяти у пациентов с ПТСР не наблюдается. Усиление способности к формированию

аверсивной ассоциативной памяти не может считаться таким изменением, так как может быть объяснено не только измененной способностью к усвоению ассоциативной связи, но и общей сенситизацией механизмов безусловного стрессорного ответа.

2. Что касается ретроградных изменений в памяти у пациентов, страдающих ПТСР, то и чрезвычайно яркие, достоверные воспоминания об определенной жизненной ситуации (“flashbulb memories”), и невозможность извлечения памяти о некоторых отдельных компонентах той же ситуации встречаются у совершенно здоровых людей (Cubelli, Sala, 2008). Формирование таких воспоминаний не приводит ни к каким дальнейшим расстройствам в психоэмоциональном состоянии человека.

3. Чрезвычайная устойчивость травматической памяти к угашению тоже не может однозначно свидетельствовать о ключевой роли нарушений памяти при ПТСР, поскольку такой результат может объясняться не особыми свойствами этой памяти, а сенситизированным ответом стрессорных систем.

Таким образом, хотя взгляд на формирование ПТСР как на процесс формирования особо сильной ассоциативной связи между определенной ситуацией и угрозой жизни или здоровью принес некоторое продвижение в понимание механизмов ПТСР, он не может считаться полностью объясняющим всю феноменологию ПТСР.

*3. Интегрированный подход к ПТСР:
гипотеза о двойственной природе
посттравматического расстройства*

Описанные выше теории механизмов ПТСР рассматривали процессы стрессорной сенситизации и классического обусловливания в ПТСР в значительной степени независимо друг от друга. Аналогичным образом велось и моделирование этого расстройства у животных. Однако недавно Siegmund и Wotjak (2006) предложили новый взгляд на механизмы посттравматического расстройства, объединивший в одной теоретической схеме оба типа процессов: ассоциативных и неассоциативных. Развитием этого нового подхода стало создание новой экспериментальной модели ПТСР на мышах, позволяющей одновременно изучать как ассоциативный, так и сенситизированный компонент ПТСР (Siegmund, Wotjak, 2007). Эта модель была подроб-

но описана в разделе “Модели ПТСР, основанные на нанесении электрокожного раздражения в качестве стрессорного стимула” данного обзора.

Согласно гипотезе Siegmund и Wotjak (2006), травматическое воздействие ведет к одновременному формированию как ассоциативной памяти (т.е. является классическим обусловливанием), так и неассоциативной памяти (т.е. сенситизации систем стрессорного ответа). При этом динамика этих двух процессов различна: ассоциативный компонент обладает всеми свойствами обычной памяти и, следовательно, проходит известную по своей динамике стадию консолидации; в то время как процессы сенситизации протекают более медленно и требуют некоторого инкубационного периода, чтобы быть обнаруженными в эксперименте (Siegmund, Wotjak, 2007). При этом неассоциативный компонент памяти вносит существенный вклад в поведение при повторном столкновении с компонентами травматической ситуации (Kamprath, Wotjak, 2004), поэтому инкубационный эффект можно наблюдать и по отношению к проявлениям обусловленного страха (Balogh et al., 2002; Balogh, Wehner, 2003) при развитии ПТСР.

Хотя оба эти механизма могут взаимодействовать на различных уровнях, включающих эффекты стресса на воспроизведение ассоциативной памяти и формирование новых аверсивных воспоминаний, а также дополнительную сенситизацию при повторном мысленном переживании травматической ситуации, два этих компонента ПТСР являются различимыми в эксперименте (Siegmund, Wotjak, 2007).

Исходя из этой гипотезы о двойственной природе посттравматического расстройства, формирование поведенческого фенотипа ПТСР может рассматриваться как процесс перестройки структуры индивидуального опыта, происходящий по механизму поведенческой и физиологической сенситизации под влиянием новой травматической ассоциативной памяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из проведенного обзора исследований симптоматики, причин возникновения и механизмов развития посттравматического стрессового расстройства можно заключить следующее:

1. Посттравматическое стрессовое расстройство является актуальной клинической проблемой, требующей моделирования данного состояния в экспериментах на животных.

2. В последние годы моделирование ПТСР на животных получило существенное развитие. Разработаны разнообразные модели ПТСР у грызунов, использующие в качестве имитации травмирующей ситуации различные виды стрессорных воздействий. Однако валидность экспериментальных моделей ПТСР в существенной мере зависит от используемых для их создания теорий причин и механизмов развития этого расстройства.

3. На сегодняшний день существует несколько теоретических направлений, адресуемых к вопросам о ключевых причинах развития ПТСР и делающих акцент на различных компонентах симптоматики этого синдрома (Yehuda, Antelman, 1993; Elzinga, Bremner, 2002; Cohen, Zohar, 2004; Liberzon et al., 2005; Siegmund, Wotjak, 2006; Johnson et al., 2012). Наиболее полной и перспективной, по мнению авторов данного обзора, является теория двойственной природы ПТСР, как формирования ассоциативной и неассоциативной памяти (сенситизации) в ответ на травмирующее воздействие. Эта гипотеза позволяет изучать механизмы и искать пути терапии обоих компонентов ПТСР у человека: как связанного с травмирующими воспоминаниями о пережитом стрессе, так и с развитием в результате травмы неассоциативных процессов сенситизации и гиперреактивности на ситуации среды (Siegmund, Wotjak, 2006).

4. Наиболее адекватной экспериментальной моделью двойственной природы ПТСР является в настоящее время модель Siegmund и Wotjak (2007), основанная на использовании электрокожного раздражения в качестве травматического стрессорного стимула, с последующим раздельным тестированием ассоциативных и неассоциативных следовых явлений.

5. Вместе с тем данная новая модель ПТСР не является еще достаточно охарактеризованной и апробированной в широком диапазоне условий. В частности, она построена на использовании лишь одной небольшой интенсивности ЭКР (1.5 мА, 2 с), обычно используемой для выработки классических условных рефлексов замирания у мышей.

Постстрессорные эффекты более интенсивных травмирующих воздействий, обычно ассоциируемых с ПТСР у человека, в ней не исследованы.

6. Также эта новая модель не прошла пока проверку на зависимость обеих постулируемых в гипотезе двойственной природы ПТСР форм следовых процессов — ассоциативного и неассоциативного — от классических молекулярных механизмов долговременной памяти, в частности синтеза белка в нервной системе.

Исследование выполнено при поддержке НИЦ “Курчатовский институт” (раздел “Посттравматическое стрессовое расстройство у человека”), а также Российского научного фонда в рамках научного проекта № 16-15-00300 (раздел “Моделирование ПТСР у грызунов”) и Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 19-015-00534 (раздел “Критерии для создания валидных моделей ПТСР у животных”) и № 20-015-00427 (раздел “Теории и предполагаемые механизмы развития ПТСР”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анохин К.В. Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1997. 47: 261–279.
- Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В., Соколова Н.Е., Вшивцева В.В., Савенко И.Н. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса. Генетика. 2009. 45: 342–348.
- Дюжикова Н.А., Савенко И.Н., Миронов С.В., Дубкин К.Н., Вайдо А.И. Характеристики гетерохроматина в нейронах гиппокампа крыс с различной возбудимостью нервной системы в условиях моделирования посттравматического стрессового расстройства. Морфология. 2007. 131: 43–45.
- Кекелидзе Ж.И., Портнова А.А. Диагностические критерии посттравматического стрессового расстройства. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 109: 4–7.
- Кекелидзе Ж.И., Портнова А.А. Посттравматическое стрессовое расстройство у детей и подростков. Журн. неврол. психиатр. 2002. 102: 56–61.
- Колов С.А. Взаимосвязь клинических симптомов в структуре психической патологии у участников боевых действий. Журн. неврол. психиатр. 2010. 110: 20–23.

- Миронова В.И., Рыбникова Е.А. Устойчивые модификации экспрессии нейгормонов в гипоталамусе крыс в модели посттравматического стрессового расстройства. *Росс. физиол. журн.* 2008. 94: 1277–1284.
- Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Пивина С.Г. Методика оценки дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2010. 60: 500–506.
- Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О. Анксиолитический эффект легкой гипобарической гипоксии в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс. *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2008. 58: 486–492.
- Шамрей В.К., Литкин В.М., Колов С.А., Дрыга Б.В. Клинико-диагностические аспекты боевых посттравматических стрессовых расстройств. *Воен. мед. журн.* 2011. 332: 28–35.
- Adamec R. Does long term potentiation in periaqueductal gray (PAG) mediate lasting changes in rodent anxiety-like behavior (ALB) produced by predator stress?—Effects of low frequency stimulation (LFS) of PAG on place preference and changes in ALB produced by predator stress. *Behav. Brain Res.* 2001. 120: 111–135.
- Adamec R.E., Blundell J., Burton P. Phosphorylated cyclic AMP response element binding protein expression induced in the periaqueductal gray by predator stress: its relationship to the stress experience, behavior and limbic neural plasticity. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2003. 27: 1243–1267.
- Adamec R.E., Blundell J., Collins A. Neural plasticity and stress induced changes in defense in the rat. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001. 25: 721–744.
- Adamec R.E., Burton P., Shallow T., Budgell J. NMDA receptors mediate lasting increases in anxiety-like behavior produced by the stress of predator exposure—implications for anxiety associated with posttraumatic stress disorder. *Physiol. Behav.* 1999. 65: 723–737.
- Adamec R.E., Shallow T. Lasting effects on rodent anxiety of a single exposure to a cat. *Physiol. Behav.* 1993. 54: 101–109.
- Adamec R. Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense—implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997. 21: 755–765.
- Adamec R., Kent P., Anisman H., Shallow T., Merali Z. Neural plasticity, neuropeptides and anxiety in animals — implications for understanding and treating affective disorder following traumatic stress in humans. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1998. 23: 301–318.
- Adamec R., Muir C., Grimes M., Pearcey K. Involvement of noradrenergic and corticoid receptors in the consolidation of the lasting anxiogenic effects of predator stress. *Behav. Brain Res.* 2007. 179: 192–207.
- Adamec R., Strasser K., Blundell J., Burton P., McKay D.W. Protein synthesis and the mechanisms of lasting change in anxiety induced by severe stress. *Behav. Brain Res.* 2006. 167: 270–286.
- Albucher R.C., Liberzon I. Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review. *J. Psychiatr. Res.* 2002. 36: 355–367.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Association Publishing, 2013. 992 p.
- Anisman H., Beauchamp C., Zacharko R.M. Effects of inescapable shock and norepinephrine depletion induced by DSP4 on escape performance. *Psychopharmacology (Berl).* 1984. 83: 56–61.
- Apfel B.A., Ross J., Hlavin J., Meyerhoff D.J., Metzler T.J., Marmar C.R., Weiner M.W., Schuff N., Neylan T. C. Hippocampal volume differences in Gulf War veterans with current versus lifetime posttraumatic stress disorder symptoms. *Biol. Psychiatry.* 2011. 69: 541–548.
- Balogh S.A., Radcliffe R.A., Logue S.F., Wehner J.M. Contextual and cued fear conditioning in C57BL/6J and DBA/2J mice: context discrimination and the effects of retention interval. *Behav. Neurosci.* 2002. 116: 947–957.
- Balogh S.A., Wehner J.M. Inbred mouse strain differences in the establishment of long-term fear memory. *Behav. Brain Res.* 2003. 140: 97–106.
- Belda X., Fuentes S., Nadal R., Armario A. A single exposure to immobilization causes long-lasting pituitary-adrenal and behavioral sensitization to mild stressors. *Horm. Behav.* 2008. 54: 654–661.
- Belzung C., Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav. Brain Res.* 2001. 125: 141–149.
- Blanchard R.J., Blanchard D.C. Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system. *J. Comp. Psychol.* 1989. 103: 70–82.
- Blanchard R.J., Nikulina J.N., Sakai R.R., McKittrick C., McEwen B., Blanchard D.C. Behavioral and endocrine change following chronic predatory stress. *Physiol. Behav.* 1998. 63: 561–569.
- Blundell J., Adamec R. Elevated pCREB in the PAG after exposure to the elevated plus maze in rats previously exposed to a cat. *Behav. Brain Res.* 2006. 175: 285–295.
- Brandão M.L., Anseloni V.Z., Pandóssio J.E., Araújo J.E.D., Castilho V.M. Neurochemical mechanisms of the defensive behavior in the dorsal midbrain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1999. 23: 863–875.

- Bremner J.D.* Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 2002. 4: 254–263.
- Bremner J.D., Licinio J., Darnell A., Krystal J.H., Owens M.J., Southwick S.M., Nemeroff C.B., Charney D.S.* Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1997. 154: 624–629.
- Bremner J.D., Randall P., Scott T.M., Bronen R.A., Seibyl J.P., Southwick S.M., Delaney R.C., McCarthy G., Charney D.S., Innis R.B.* MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry.* 1995. 152: 973–981.
- Bremner J.D., Vermetten E., Schmahl C., Vaccarino V., Vythilingam M., Afzal N., Grillon C., Charney D.S.* Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 2005. 35: 791–806.
- Breslau N., Chilcoat H.D., Kessler R.C., Peterson E.L., Lucia V.C.* Vulnerability to assaultive violence: further specification of the sex difference in post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.* 1999. 29: 813–821.
- Breslau N., Davis G.C., Andreski P., Peterson E.* Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1991. 48: 216–222.
- Breslau N., Kessler R.C., Chilcoat H.D., Schultz L.R., Davis G.C., Andreski P.* Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. 55: 626–632.
- Bruijnzeel A.W., Stam R., Wiegant V.M.* Effect of a benzodiazepine receptor agonist and corticotropin-releasing hormone receptor antagonists on long-term foot-shock-induced increase in defensive withdrawal behavior. *Psychopharmacology (Berl).* 2001. 158: 132–139.
- Calvo-Torrent A., Brain P.F., Martinez M.* Effect of predatory stress on sucrose intake and behavior on the plus-maze in male mice. *Physiol. Behav.* 1999. 67: 189–196.
- Canteras N.S., Goto M.* Fos-like immunoreactivity in the periaqueductal gray of rats exposed to a natural predator. *Neuroreport.* 1999. 10: 413–418.
- Careaga M.B.L., Girardi C.E.N., Suchecki D.* Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. 71: 48–57.
- Chambers R.A., Bremner J.D., Moghaddam B., Southwick S.M., Charney D.S., Krystal J. H.* Glutamate and post-traumatic stress disorder: toward a psychobiology of dissociation. *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* 1999. 4: 274–281.
- Charney D.S.* Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 2003. 417: 38–50.
- Cirulli F., Santucci D., Laviola G., Alleva E., Levine S.* Behavioral and hormonal responses to stress in the newborn mouse: effects of maternal deprivation and chlordiazepoxide. *Dev. Psychobiol.* 1994. 27: 301–316.
- Cohen D., Horiuchi K., Kemper M., Weissman C.* Modulating effects of propofol on metabolic and cardiopulmonary responses to stressful intensive care unit procedures. *Crit. Care Med.* 1996. 24: 612–617.
- Cohen H., Benjamin J., Kaplan Z., Kotler M.* Administration of high-dose ketoconazole, an inhibitor of steroid synthesis, prevents posttraumatic anxiety in an animal model. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000. 10: 429–435.
- Cohen H., Kaplan Z., Kotler M.* CCK-antagonists in a rat exposed to acute stress: implication for anxiety associated with post-traumatic stress disorder. *Depress. Anxiety.* 1999. 10: 8–17.
- Cohen H., Kaplan Z., Matar M.A., Loewenthal U., Kozlovsky N., Zohar J.* Anisomycin, a protein synthesis inhibitor, disrupts traumatic memory consolidation and attenuates posttraumatic stress response in rats. *Biol. Psychiatry.* 2006. 60: 767–776.
- Cohen H., Kozlovsky N., Alona C., Matar M.A., Joseph Z.* Animal model for PTSD: from clinical concept to translational research. *Neuropharmacology.* 2012. 62: 715–724.
- Cohen H., Kozlovsky N., Matar M.A., Kaplan Z., Zohar J.* Mapping the brain pathways of traumatic memory: inactivation of protein kinase M zeta in different brain regions disrupts traumatic memory processes and attenuates traumatic stress responses in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. 20: 253–271.
- Cohen H., Zohar J.* An animal model of posttraumatic stress disorder: the use of cut-off behavioral criteria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. 1032: 167–178.
- Cohen H., Zohar J., Matar M. A., Zeev K., Loewenthal U., Richter-Levin G.* Setting apart the affected: the use of behavioral criteria in animal models of post traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2004. 29: 1962–1970.
- Cohen H., Zohar J., Matar M.* The relevance of differential response to trauma in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry.* 2003. 53: 463–473.
- Cubelli R., Sala S.D.* Flashbulb memories: special but not iconic. *Cortex.* 2008. 44: 908–909.
- Curtis A.L., Pavcovich L.A., Valentino R.J.* Long-term regulation of locus ceruleus sensitivity to corticotropin-releasing factor by swim stress. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. 289: 1211–1219.

- Dahlhoff M., Siegmund A., Golub Y., Wolf E., Holsboer F., Wotjak C.T.* AKT/GSK-3 β /beta-catenin signalling within hippocampus and amygdala reflects genetically determined differences in posttraumatic stress disorder like symptoms. *Neuroscience*. 2010. 169: 1216–1226.
- Davidson J.R., Hughes D., Blazer D.G., George L.K.* Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol. Med.* 1991. 21: 713–721.
- Deslauriers J., Toth M., Der-Avakian A., Risbrough V.B.* Current Status of Animal Models of Posttraumatic Stress Disorder: Behavioral and Biological Phenotypes, and Future Challenges in Improving Translation. *Biol Psychiatry*. 2018. 83: 895–907.
- Edwards E., King J.A., Fray J.* Hypertension and insulin resistant models have divergent propensities to learned helpless behavior in rodents. *Am. J. Hypertens.* 2000. 13: 659–665.
- Ehlers A., Hackmann A., Michael T.* Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: phenomenology, theory, and therapy. *Memory*. 2004. 12: 403–415.
- Elzinga B.M., Bremner J.D.* Are the neural substrates of memory the final common pathway in post-traumatic stress disorder (PTSD)? *J. Affect. Disord.* 2002. 70: 1–17.
- Flandreau E.I., Toth M.* Animal Models of PTSD: A Critical Review. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018. 38: 47–68.
- Foa E.B., Zinbarg R., Rothbaum B.O.* Uncontrollability and unpredictability in post-traumatic stress disorder: an animal model. *Psychol. Bull.* 1992. 112: 218–238.
- Germain A., Buysse D.J., Nofzinger E.* Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med. Rev.* 2008. 12: 185–195.
- Gesing A., Bilang-Bleuel A., Droste S.K., Linthorst A.C., Holsboer F., Reul J.M.* Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone. *J. Neurosci.* 2001. 21: 4822–4829.
- Gilbertson M.W., Shenton M.E., Ciszewski A., Kasai K., Lasko N.B., Orr S.P., Pitman R.K.* Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat. Neurosci.* 2002. 5: 1242–1247.
- Goenjian A.K., Yehuda R., Pynoos R.S., Steinberg A.M., Tashjian M., Yang R.K., Najarian L.M., Fairbanks L.A.* Basal cortisol, dexamethasone suppression of cortisol, and MHPG in adolescents after the 1988 earthquake in Armenia. *Am. J. Psychiatry*. 1996. 153: 929–934.
- Gold P.E.* Protein synthesis inhibition and memory: formation vs amnesia. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2008. 89: 201–211.
- Golub Y., Kaltwasser S.F., Mauch C.P., Herrmann L., Schmidt U., Holsboer F., Czisch M., Wotjak C.T.* Reduced hippocampus volume in the mouse model of Posttraumatic Stress Disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2011. 45: 650–659.
- Golub Y., Mauch C.P., Dahlhoff M., Wotjak C.T.* Consequences of extinction training on associative and non-associative fear in a mouse model of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Behav. Brain Res.* 2009. 205: 544–549.
- Gulyaeva N.V.* Biochemical Mechanisms and Translational Relevance of Hippocampal Vulnerability to Distant Focal Brain Injury: The Price of Stress Response. *Biochemistry (Moscow)*. 2019. 84: 1306–1328.
- Gurvits T.V., Lasko N.B., Schachter S.C., Kuhne A.A., Orr S.P., Pitman R.K.* Neurological status of Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993. 5: 183–188.
- Gurvits T.V., Shenton M.E., Hokama H., Ohta H., Lasko N.B., Gilbertson M.W., Orr S.P., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Pitman R.K.* Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*. 1996. 40: 1091–1099.
- Hammack S.E., Cooper M.A., Lezak K.R.* Overlapping neurobiology of learned helplessness and conditioned defeat: implications for PTSD and mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012. 62: 565–575.
- Harvey B.H., Naciti C., Brand L., Stein D.J.* Endocrine, cognitive and hippocampal/cortical 5HT 1A/2A receptor changes evoked by a time-dependent sensitisation (TDS) stress model in rats. *Brain Res.* 2003. 983: 97–107.
- Harvey B.H., Oosthuizen F., Brand L., Wegener G., Stein D.J.* Stress-restress evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004. 175: 494–502.
- Hawley W., Grissom E., Keskitalo L., Hastings T., Dohanich G.* Sexual motivation and anxiety-like behaviors of male rats after exposure to a trauma followed by situational reminders. *Physiol. Behav.* 2011. 10: 181–187.
- Heim C., Owens M.J., Plotsky P.M., Nemeroff C.B.* The role of early adverse life events in the etiology of depression and posttraumatic stress disorder. Focus on corticotropin-releasing factor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1997. 821: 194–207.
- Herman J.P., Prewitt C.M., Cullinan W.E.* Neuronal circuit regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress axis. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1996. 10: 371–394.
- Ikin J.F., Sim M.R., Creamer M.C., Forbes A.B., McKenzie D.P., Kelsall H.L., Glass D.C., McFarlane A.C., Abramson M.J., Iltak P., Dwyer T., Blizzard L.,*

- Delaney K.R., Horsley K.W.A., Harrex W.K., Schwarz H.* War-related psychological stressors and risk of psychological disorders in Australian veterans of the 1991 Gulf War. *Br. J. Psychiatry*. 2004. 185: 116–126.
- Imanaka A., Morinobu S., Toki S., Yamawaki S.* Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behav. Brain Res.* 2006. 173: 129–137.
- Irwin J., Ahluwalia P., Zacharko R.M., Anisman H.* Central norepinephrine and plasma corticosterone following acute and chronic stressors: influence of social isolation and handling. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1986. 24: 1151–1154.
- Job R.F., Barnes B.W.* Stress and consumption: incapable shock, neophobia, and quinine finickiness in rats. *Behav. Neurosci.* 1995. 109: 106–116.
- Johnson L.R., McGuire J., Lazarus R., Palmer A.A.* Pavlovian fear memory circuits and phenotype models of PTSD. *Neuropharmacology*. 2012. 62: 638–646.
- Jovanovic T., Ressler K.J.* How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *Am. J. Psychiatry*. 2010. 167: 648–662.
- Kamprath K., Wotjak C.T.* Nonassociative learning processes determine expression and extinction of conditioned fear in mice. *Learn. Mem.* 2004. 11: 770–786.
- Kessler R.C., Sonnega A., Bromet E., Hughes M., Nelson C.B.* Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. 52: 1048–1060.
- Khan S., Liberzon I.* Topiramate attenuates exaggerated acoustic startle in an animal model of PTSD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004. 172: 225–229.
- Kozlovsky N., Matar M.A., Kaplan Z., Kotler M., Zohar J., Cohen H.* The immediate early gene Arc is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008. 18: 107–116.
- Krystal S., Zweiben J.E.* The use of visualization as a means of integrating the spiritual dimension into treatment: Part II. Working with emotions. *J. Subst. Abuse. Treat.* 1989. 6: 223–228.
- Kuhn C.M., Pauk J., Schanberg S.M.* Endocrine responses to mother-infant separation in developing rats. *Dev. Psychobiol.* 1990. 23: 395–410.
- Kulka P.J., Lauven P.M., Schüttler J., Apffelstaedt C.* Methohexital vs midazolam/flumazenil anaesthesia during laryngoscopy under jet ventilation. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 1990. 92: 90–95, discussion 107.
- Kung J.-C., Chen T.-C., Shyu B.-C., Hsiao S., Huang A.C.W.* Anxiety- and depressive-like responses and c-fos activity in preproenkephalin knockout mice: oversensitivity hypothesis of enkephalin deficit-induced posttraumatic stress disorder. *J. Biomed. Sci.* 2010. 17: 29.
- Ladd C.O., Huot R.L., Thirivikraman K.V., Nemeroff C.B., Meaney M.J., Plotsky P.M.* Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog. Brain Res.* 2000. 122: 81–103.
- Ladd C.O., Owens M.J., Nemeroff C.B.* Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology*. 1996. 137: 1212–1218.
- Lanuza E., Novejarque A., Martínez-Ricós J., Martínez-Hernández J., Agustín-Pavón C., Martínez-García F.* Sexual pheromones and the evolution of the reward system of the brain: the chemosensory function of the amygdala. *Brain Res. Bull.* 2008. 75: 460–466.
- LeDoux J.* The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol. Neurobiol.* 2003. 23: 727–738.
- Li S., Murakami Y., Wang M., Maeda K., Matsumoto K.* The effects of chronic valproate and diazepam in a mouse model of posttraumatic stress disorder. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006. 85: 324–331.
- Liberzon I., Abelson J.L., Flagel S.B., Raz J., Young E.A.* Neuroendocrine and psychophysiologic responses in PTSD: a symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*. 1999b. 21: 40–50.
- Liberzon I., Khan S., Young E.* Animal models of post-traumatic stress disorder // *Handbook of stress and the brain*. Eds. Steckler T., Kalin N., Reul J. Amsterdam: Elsevier, 2005. V.15. Part 2. 231–250.
- Liberzon I., Krstov M., Young E.A.* Stress-restress: effects on ACTH and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology*. 1997. 22: 443–453.
- Liberzon I., López J.F., Flagel S.B., Vázquez D.M., Young E.A.* Differential regulation of hippocampal glucocorticoid receptors mRNA and fast feedback: relevance to post-traumatic stress disorder. *J. Neuroendocrinol.* 1999a. 11: 11–17.
- Louvar H., Maccari S., Ducrocq F., Thomas P., Darnaudéry M.* Long-term behavioural alterations in female rats after a single intense footshock followed by situational reminders. *Psychoneuroendocrinology*. 2005. 30: 316–324.
- Louvar H., Maccari S., Lesage J., Léonhardt M., Dickes-Coopman A., Darnaudéry M.* Effects of a single footshock followed by situational reminders on HPA axis and behaviour in the aversive context in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2006. 31: 92–99.
- Mahan A.L., Ressler K.J.* Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for post-traumatic stress disorder. *Trends Neurosci.* 2012. 35: 24–35.
- Maier S.F.* Diazepam modulation of stress-induced analgesia depends on the type of analgesia. *Behav. Neurosci.* 1990. 104: 339–347.
- Malikowska-Racia N., Salat K.* Recent advances in the neurobiology of posttraumatic stress disorder: A

- review of possible mechanisms underlying an effective pharmacotherapy. *Pharmacol. Res.* 2019. 142: 30–49.
- Malloy P.F., Fairbank J.A., Keane T.M. Validation of a multimethod assessment of posttraumatic stress disorders in Vietnam veterans. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1983. 51: 488–494.
- Maren S., Fanselow M.S. Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *J. Neurosci.* 1995. 15: 7548–7564.
- Marmar C.R., Weiss D.S., Schlenger W.E., Fairbank J.A., Jordan B.K., Kulka R.A., Hough R.L. Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans. *Am. J. Psychiatry.* 1994. V. 151: 902–907.
- Martí O., García A., Vallès A., Harbuz M.S., Armario A., Vellès A. Evidence that a single exposure to aversive stimuli triggers long-lasting effects in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis that consolidate with time. *Eur. J. Neurosci.* 2001. 13: 129–136.
- Martínez-Rivera F.J., Bravo-Rivera C., Velázquez-Díaz C.D., Montesinos-Cartagena M., Quirk G.J. Prefrontal circuits signaling active avoidance retrieval and extinction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019. 236: 399–406.
- Mason J.W., Wang S., Yehuda R., Lubin H., Johnson D., Bremner J.D., Charney D., Southwick S. Marked lability in urinary cortisol levels in subgroups of combat veterans with posttraumatic stress disorder during an intensive exposure treatment program. *Psychosom. Med.* 2002. 64: 238–246.
- McDougle C.J., Southwick S.M., Charney D.S., James R.L.S. An open trial of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991. 11: 325–327.
- McGregor M., Tutty L.M., Babins-Wagner R., Gill M. The long-term impacts of group treatment for partner abuse. *Can. J. Commun. Ment. Health.* 2002. 21: 67–84.
- Milad M.R., Orr S.P., Lasko N.B., Chang Y., Rauch S.L., Pitman R.K. Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study. *J. Psychiatr. Res.* 2008. 42: 515–520.
- Morgan C.A., Grillon C., Southwick S.M., Nagy L.M., Davis M., Krystal J.H., Charney D.S. Yohimbine facilitated acoustic startle in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995. 117: 466–471.
- Murison R., Overmier J.B. Comparison of different animal models of stress reveals a non-monotonic effect. *Stress.* 1998. 2: 227–230.
- Nadel L., Hupbach A., Gomez R., Newman-Smith K. Memory formation, consolidation and transformation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. 36: 1640–1645.
- Orr S.P., Lasko N.B., Shalev A.Y., Pitman R.K. Physiologic responses to loud tones in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *J. Abnorm. Psychol.* 1995. 104: 75–82.
- Paez-Pereda M., Hausch F., Holsboer F. Corticotropin releasing factor receptor antagonists for major depressive disorder. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2011. 20: 519–535.
- Pihoker C., Owens M.J., Kuhn C.M., Schanberg S.M., Nemeroff C.B. Maternal separation in neonatal rats elicits activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a putative role for corticotropin-releasing factor. *Psychoneuroendocrinology.* 1993. 18: 485–493.
- Pijlman F.T.A., van Ree J.M. Physical but not emotional stress induces a delay in behavioural coping responses in rats. *Behav. Brain Res.* 2002. 136: 365–373.
- Pijlman F.T.A., Wolterink G., van Ree J.M. Cueing unavoidable physical but not emotional stress increases long-term behavioural effects in rats. *Behav. Brain Res.* 2002. 134: 393–401.
- Plotsky P.M., Meaney M.J. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1993. 18: 195–200.
- Pryce C.R., Azzinnari D., Spinelli S., Seifritz E., Tegethoff M., Meinlschmidt G. Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacol. Ther.* 2011. 132: 242–267.
- Pynoos R.S., Ritzmann R.F., Steinberg A.M., Goenjian A., Prisecaru I. A behavioral animal model of posttraumatic stress disorder featuring repeated exposure to situational reminders. *Biol. Psychiatry.* 1996. 39: 129–134.
- Rasmussen D.D., Crites N.J., Burke B.L. Acoustic startle amplitude predicts vulnerability to develop post-traumatic stress hyper-responsivity and associated plasma corticosterone changes in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2008. 33: 282–291.
- Rauch S.L., Shin L.M., Phelps E.A. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. *Biol. Psychiatry.* 2006. 60: 376–382.
- Richter-Levin G., Stork O., Schmidt M.V. Animal models of PTSD: a challenge to be met. *Mol. Psychiatry.* 2019. 24: 1135–1156.
- Risbrough V.B., Stein M.B. Neuropharmacology special issue on posttraumatic stress disorder (PTSD): current state of the art in clinical and preclinical PTSD research. *Neuropharmacology.* 2012. 62: 539–541.
- Roozendaal B. Systems mediating acute glucocorticoid effects on memory consolidation and retrieval.

- Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. 27: 1213–1223.
- Rothbaum B.O., Davis M. Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2003. 1008: 112–121.
- Sautter F.J., Bissette G., Wiley J., Manguno-Mire G., Schoenbachler B., Myers L., Johnson J.E., Cerbone A., Malaspina D. Corticotropin-releasing factor in posttraumatic stress disorder (PTSD) with secondary psychotic symptoms, nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. Biol. Psychiatry. 2003. 54: 1382–1388.
- Seligman M.E., Weiss J., Weinraub M., Schulman A. Coping behavior: learned helplessness, physiological change and learned inactivity. Behav. Res. Ther. 1980. 18: 459–512.
- Servatius R.J., Ottenweller J.E., Natelson B.H. Delayed startle sensitization distinguishes rats exposed to one or three stress sessions: further evidence toward an animal model of PTSD. Biol. Psychiatry. 1995. 38: 539–546.
- Shalev A.Y., Peri T., Brandes D., Freedman S., Orr S.P., Pitman R.K. Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: a prospective study. Am. J. Psychiatry. 2000. 157: 255–261.
- Shi C., Davis M. Visual pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: behavioral and anatomic studies. J. Neurosci. 2001. 21: 9844–9855.
- Shin L.M., Wright C.I., Cannistraro P.A., Wedig M.M., McMullin K., Martis B., Macklin M.L., Lasko N.B., Cavanagh S.R., Krangel T.S., Orr S.P., Pitman R.K., Whalen P.J., Rauch S.L. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. Arch. Gen. Psychiatry. 2005. 62: 273–281.
- Shinba T., Shinozaki T., Mugishima G. Clonidine immediately after immobilization stress prevents long-lasting locomotion reduction in the rat. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2001. 25: 1629–1640.
- Short K.R., Maier S.F. Stressor controllability, social interaction, and benzodiazepine systems. Pharmacol. Biochem. Behav. 1993. 45: 827–835.
- Siegmund A., Dahlhoff M., Habersetzer U., Mederer A., Wolf E., Holsboer F., Wotjak C.T. Maternal inexperience as a risk factor of innate fear and PTSD-like symptoms in mice. J. Psychiatr. Res. 2009. 43: 1156–1165.
- Siegmund A., Wotjak C.T. A mouse model of posttraumatic stress disorder that distinguishes between conditioned and sensitised fear. J. Psychiatr. Res. 2007. 41: 848–860.
- Siegmund A., Wotjak C.T. Toward an animal model of posttraumatic stress disorder. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. 1071: 324–334.
- Stam R. PTSD and stress sensitisation: a tale of brain and body Part 2: animal models. Neurosci. Biobehav. Rev. 2007. 31: 558–584.
- Stam R., van Laar T.J., Akkermans L.M.A., Wiegant V.M. Variability factors in the expression of stress-induced behavioural sensitisation. Behav. Brain. Res. 2002. 132: 69–76.
- Stone E.A., Lin Y. Open-space forced swim model of depression for mice. Curr. Protoc. Neurosci. 2011. Chapter 9: Unit9.36.
- Sun M., Marquardt C.A., Disner S.G., Burton P.C., Davenport N.D., Lissek S., Sponheim S.R. Post-traumatic stress symptomatology and abnormal neural responding during emotion regulation under cognitive demands: mediating effects of personality. Personal Neurosci. 2020. 3: e9.
- Takahashi T., Morinobu S., Iwamoto Y., Yamawaki S. Effect of paroxetine on enhanced contextual fear induced by single prolonged stress in rats. Psychopharmacology (Berl). 2006. 189: 165–173.
- Thoeringer C.K., Henes K., Eder M., Dahlhoff M., Wurst W., Holsboer F., Deussing J.M., Moosmang S., Wotjak C.T. Consolidation of remote fear memories involves Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) receptor type 1-mediated enhancement of AMPA receptor GluR1 signaling in the dentate gyrus. Neuropsychopharmacology. 2012. 37: 787–796.
- Ursano R.J., Li H., Zhang L., Hough C.J., Fullerton C.S., Benedek D.M., Grieger T.A., Holloway H.C. Models of PTSD and traumatic stress: the importance of research “from bedside to bench to bedside”. Prog. Brain Res. 2008. 167: 203–215.
- van der Kolk B.A. The body keeps the score: memory and the evolving psychobiology of posttraumatic stress. Harv. Rev. Psychiatry. 1994. 1: 253–265.
- van Dijken H.H., de Goeij D.C., Sutanto W., Mos J., de Kloet E.R., Tilders F.J. Short inescapable stress produces long-lasting changes in the brain-pituitary-adrenal axis of adult male rats. Neuroendocrinology. 1993. 58: 57–64.
- van Dijken H.H., Mos J., van der Heyden J.A., Tilders F.J. Characterization of stress-induced long-term behavioural changes in rats: evidence in favor of anxiety. Physiol. Behav. 1992. 52: 945–951.
- Vollmayr B., Henn F.A. Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. Brain Res. Brain Res. Protoc. 2001. 8: 1–7.
- Wang W., Liu Y., Zheng H., Wang H.N., Jin X., Chen Y.C., Zheng L.N., Luo X.X., Tan Q.R. A modified single-prolonged stress model for post-traumatic stress disorder. Neurosci. Lett. 2008. 441: 237–241.
- World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS), 2018.
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10). Fifth edition. Geneva: WHO Press, 2016. 1075 p.

- Yamamoto S., Morinobu S., Fuchikami M., Kurata A., Kozuru T., Yamawaki S.* Effects of single prolonged stress and D-cycloserine on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2008. 33: 2108–2116.
- Yamamoto S., Morinobu S., Takei S., Fuchikami M., Matsuki A., Yamawaki S., Liberzon I.* Single prolonged stress: toward an animal model of posttraumatic stress disorder. *Depress. Anxiety*. 2009. 26: 1110–1117.
- Yan H.-C., Cao X., Das M., Zhu X.-H., Gao T.-M.* Behavioral animal models of depression. *Neurosci. Bull.* 2010. 26: 327–337.
- Yehuda R., Antelman S.M.* Criteria for rationally evaluating animal models of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*. 1993. 33: 479–486.
- Yehuda R., Boissoneau D., Lowy M.T., Giller E.L.* Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. 52: 583–593.
- Yehuda R., Levengood R.A., Schmeidler J., Wilson S., Guo L.S., Gerber D.* Increased pituitary activation following metyrapone administration in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 1996. 21: 1–16.
- Yehuda R., Southwick S.M., Krystal J.H., Bremner D., Charney D.S., Mason J.W.* Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1993. 150: 83–86.
- Zhang L., Hu X.Z., Li H., Li X., Yu T., Dohl J., Ursano R.J.* Updates in PTSD Animal Models Characterization. *Methods Mol Biol.* 2019. V. 2011. P. 331–344.
- Zhang L., Zhou R., Xing G., Hough C.J., Li X., Li H.* Identification of gene markers based on well validated and subcategorized stressed animals for potential clinical applications in PTSD. *Med. Hypotheses*. 2006. 66: 309–314.
- Zohar J., Yahalom H., Kozlovsky N., Cwikel-Hamzany S., Matar M.A., Kaplan Z., Yehuda R., Cohen H.* High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011. 21: 796–809.

POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER: THEORETICAL FRAMEWORK AND ANIMAL MODELS

K. A. Toropova^{a,b,c,d,#}, O. I. Ivashkina^{a,b,d}, and K. V. Anokhin^{b,c,d}

^a National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

^b Institute for Advanced Brain Studies, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

^c Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

^d P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

[#]e-mail: xen.alexander@gmail.com

According to the international classification, posttraumatic stress disorder (PTSD) is an impairment in emotional status and reactions to stressful situations. Symptoms of PTSD include anxious and obsessive memories of a traumatic event, nightmares, irritability, increased alertness to danger or concern about potential danger, attention disorders, emotional blunting. The cause of PTSD development is an acute psychological trauma caused by a powerful stressful impact, such as participation in military operations or staying in the territory of military operations; terrorist acts; natural or manufactured disasters; family or sexual violence, as well as the sudden death of a loved one or even health problems. The mechanisms of PTSD in recent years have attracted the increasing attention of researchers. At the same time, despite the great success in the PTSD studies both at the behavioral and psychological, and at the physiological level in humans, as well as a large number of laboratory animal PTSD models, the phenomenon of the posttraumatic syndrome remains largely incomprehensible in theoretical terms. This article is devoted to reviewing modern ideas about the mechanisms of PTSD development, theoretical approaches to understanding this disorder, and experimental data obtained in support of these approaches.

Keywords: posttraumatic stress disorder, traumatic experience, animal models, theoretical approach, neuronal mechanisms, anxiety, footshock, predator, single prolonged stress

УДК 612.821

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ ТРЕВОЖНОГО И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ В МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЖИВОТНЫХ

© 2021 г. Г. А. Григорьян^{1,*}, И. В. Павлова¹, М. И. Зайченко¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com

Поступила в редакцию 20.01.2021 г.

После доработки 13.02.2021 г.

Принята к публикации 02.03.2021 г.

В настоящей обзорной работе описывается роль социальной изоляции в развитии тревожного и депрессивно-подобного поведения у грызунов. Показано влияние продолжительности социальной изоляции, возраста от ее начала, пола, вида и линии животного, характера используемой модели и т.д. Рассматриваются молекулярно-клеточные механизмы развития тревожного и депрессивно-подобного поведения под влиянием социальной изоляции и роль в этих механизмах ГГНС, окислительного и нитрозирующего стресса, нейровоспаления, BDNF, нейрогенеза, синаптической пластичности, моноаминов. В работе приводятся данные о половых различиях в эффектах социальной изоляции, взаимодействие с другими формами стресса, а также роль обогащенной среды и других факторов в смягчении негативных последствий социальной изоляции.

Ключевые слова: социальная изоляция, тревожное и депрессивно-подобное поведение, стресс, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, тест предпочтения сахарозы, вынужденное плавание

DOI: 10.31857/S0044467721060058

2020 год стал годом тяжелой коронавирусной пандемии, охватившей практически весь мир, и унесшей к сегодняшнему дню уже более двух миллионов жизней. Одной из действенных рекомендаций ВОЗ для предотвращения от заражения и заболевания является социальная изоляция (СИ), которая подразумевает минимизацию социальных связей, от частичных ограничительных мер до полного локдауна (lockdown) — закрытия производственных, торговых, транспортных и иных форм общественных связей людей. Однако СИ — это не безобидное явление. Специалистам (психологам, психиатрам, социологам и др.) уже давно известно, что социальная изоляция, особенно продолжающаяся длительное время, ведет к серьезным расстройствам психического и физического здоровья человека. Социальная изоляция повышает риск смерти не меньше, чем курение и алкоголь, и больше, чем физическое бездействие и ожирение (Li, Xia, 2020). СИ нередко ведет к се-

мейным раздорам и актам внутрисемейной агрессии, прежде всего в отношении женщин (Vieira et al., 2020). Под влиянием СИ активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), усиливается симпатическая и ослабляется парасимпатическая активность, повышаются провоспалительные иммунные реакции организма. Эти процессы связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее часто встречаемыми состояниями при длительной социальной изоляции являются страхи, тревоги и депрессии. Механизмы возникновения этих состояний остаются мало изученными. В настоящей работе мы рассмотрим следующие аспекты проблемы: 1) СИ как модель психоэмоционального стресса, 2) молекулярно-клеточные механизмы влияния СИ на формирование тревожного и депрессивно-подобного поведения у животных, 3) половые различия в эффектах СИ, 4) взаимодействие СИ с другими

формами стресса, 5) роль факторов, смягчающих негативные последствия СИ.

СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ КАК МОДЕЛЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Существуют различные модели психоэмоционального стресса, приводящие к тревожно-депрессивным расстройствам, фобиям и другим серьезным негативным последствиям (см. подробно обзор Григорьян, Гуляева, 2015). Модель СИ занимает среди них особое место, поскольку она связана не с нанесением индивидууму прямых физических или психических травм, а с влияниями на другой не менее важный аспект жизни — социальное общение и взаимодействие. Поскольку человек и большинство животных живут и развиваются в социальной среде, то их онтогенез (развитие и формирование органов, тканей, поведения и т.д.) находится под прямым влиянием этой среды. Некоторые животные, правда, живут в одиночестве, вступая в общение с особью другого пола только в период спаривания. Отсутствие социального общения на разных этапах жизни ведет к нарушению нормального онтогенеза, что приводит к абнормальному поведению — агрессивности, тревожно-депрессивным расстройствам, фобиям и пр. Период жизни, во время которого осуществляется СИ, очень важен, поскольку под влиянием СИ модифицируются или полностью изменяются характерные для каждой стадии развития формы общения и взаимодействия между субъектами (Shao et al., 2013). Например, СИ в раннем возрасте вызывает ослабление игрового поведения в подростковом периоде; под ее влиянием утрачиваются или ослабевают игровые компоненты в форме “кувырков”, драчливых “приколов”, “бойцовских” схваток и т.д. Поскольку социальные взаимодействия подростковых крыс и взрослых животных существенно различаются между собой поведенчески, то эти различия находят отражение в разных влияниях СИ (Walker et al., 2019; Hall et al., 1998). Однако прежде чем перейти к анализу влияний СИ на поведение, рассмотрим вкратце наиболее часто применяемые модели для оценки тревожного и депрессивно-подобного поведения.

Поведенческие модели, с помощью которых оценивают тревожное и депрессивно-подобное поведение

Для оценки тревожного и депрессивно-подобного поведения существуют разные поведенческие модели (см. обзор Григорьян, Гуляева, 2015), но наиболее часто для этой цели применяют открытое поле (ОП) и приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) (оценка тревожности), тесты предпочтения сахарозы (ТПС) и вынужденного плавания (ТВП) (оценка депрессивно-подобного поведения). В ОП тревожность оценивают по числу входов в центр и по времени нахождения в центре и на периферии ОП. Чем больше времени крысы проводят в центре и меньше на периферии ОП, тем они менее тревожные, и наоборот. Так же в ПКЛ: чем больше времени животные проводят в открытых рукавах лабиринта и чем чаще они входят в эти рукава, тем уровень тревожности у них меньше, и наоборот. С помощью ТПС оценивают способность животных воспринимать гедонические свойства сладкого раствора сахарозы. Чем меньше они пьют сахарозу по сравнению с водой, тем больше они утрачивают эти свойства (ангедония), что характерно для депрессивно-подобного состояния. В ТВП оценивают другое свойство депрессивно-подобного поведения — состояние “отчаяния”, при котором у животного утрачивается способность к сопротивлению в трудной (безвыходной) ситуации. В начале теста вынужденного плавания при помещении крысы в цилиндр с водой она плавает и пытается выбраться из цилиндра, карабкаясь по стенкам. Но наступает момент, когда животное прекращает сопротивление, перестает плавать, “зависает” в воде и проявляет только слабые движения хвостом и лапами для поддержания равновесия. По общему времени неподвижности и по моменту первого зависания судят об уровне депрессивно-подобного поведения животного. Чем раньше наступает у животного зависание и чем больше времени животное находится в неподвижном состоянии за время пробы, тем сильнее у него проявляется депрессивно-подобное поведение. Надо отметить, что в литературе имеются противоречивые мнения по поводу адекватности ТВП для оценки депрессивно-подобного поведения, но эти мнения и их критический разбор не входят в задачу настоящей работы.

*Влияние СИ на уровень тревожного
и депрессивно-подобного поведения*

В большинстве работ СИ вызывала усиление тревожного и депрессивно-подобного поведения (Du Preez et al., 2020a; Liu et al., 2020; Chmelova et al., 2019; Zorzo et al., 2019; Ramos-Ortolaza et al., 2017; Todorovic, Filipovic, 2017; Wang et al., 2017; Amiri et al., 2015; Djordjevic et al., 2012; Zhang et al., 2012; Wallace et al., 2009; Weiss et al., 2004). Например, СИ в течение трех недель уменьшала процент выхода животных в открытые рукава ПКЛ и уменьшала двигательную активность, т.е. вызывала анксиогенное действие (Djordjevic et al., 2012). После 2-недельной изоляции взрослые крысы проводили меньше времени в светлом отсеке темно-светлой камеры (Carrier, Kabbaj, 2012). Н. Спасоевич и др. (Spasojevich et al., 2007) показали, что СИ в течение трех недель вызывает у взрослых крыс-самцов тревожное поведение, а Дж. Златкович и др. (Zlatkovic' et al., 2014) при той же продолжительности СИ наблюдали депрессивно-подобное поведение в тесте вынужденного плавания и в тесте предпочтения сахарозы. Эти результаты согласуются с данными (Brenes, Fornaguera, 2009) по тесту вынужденного плавания и с данными (Carrier, Kabbaj, 2012) по тесту предпочтения сахарозы у крыс-самцов. В работе М. Хмелевой и др. (Chmelova et al., 2019) самцы и самки крыс, содержащиеся в СИ с 21-го дня жизни в течение 9 нед, проявляли тревожно-подобное поведение. Самцы мышей, социально изолированных в течение 8 нед, проявляли депрессивно-подобное поведение в тесте вынужденного плавания и в тесте подвешивания за хвост, а самки — только в тесте подвешивания за хвост (Liu et al., 2020). У самок мышей в результате восьми недель СИ развивалось тревожно-подобное поведение в ПКЛ и ОП (Kumari et al., 2016). СИ вызывала уменьшение предпочтения раствора сахарозы и увеличение суммарного времени зависания в ТВП, т.е. оказывала депрессивное действие (Guarnieri et al., 2020; Holgate et al., 2017; Wang et al., 2017; Mileva, Bielajew, 2015; Takatsu-Coleman et al., 2013). Необходимо отметить, что в ряде работ не было обнаружено влияния СИ на проявления тревожного и депрессивно-подобного поведения. Так, в работе А. Горловой и др. (Gorlova et al., 2018) СИ не влияла на уровень депрессивно-подобного поведения. По мнению авторов это происходило потому, что СИ была кратковременной (1–3 нед), а для

проявления эффектов требуется не меньше трех недель социальной изоляции. Еще в одной работе (Alshammari et al., 2020) тесты в ОП, предпочтения сахарозы и вынужденного плавания после 10-дневной СИ не выявили поведенческих различий по сравнению с контрольными крысами, хотя молекулярные исследования показали, что у изолированных крыс существенно увеличиваются экспрессия Толл-рецепторов и содержание провоспалительных цитокинов в гиппокампе. Не было также поведенческих различий в ПКЛ между контрольной группой и животными, находившимися в СИ в течение 4 нед с 24-го дня жизни (Dunphy-Doherty et al., 2018). Дж. Бренес и др. (Brenes et al., 2006) высказали предположение, что для проявления эффектов СИ на тревожное и депрессивно-подобное поведение требуется не меньше двух месяцев изоляции. Это предположение, однако, противоречит данным других авторов (см. выше), которые наблюдали негативные влияния СИ при очень малой ее продолжительности (Hall, 1998). Так, например, у крыс уже через три дня после СИ повышался уровень кортикостерона, а через один день проявлялось влечение к алкоголю (Wolfgramm, Heyne, 1991). Последнее обстоятельство авторы связывают с развитием тревожно-подобного поведения и попыткой снять его с помощью алкоголя. Мышам-самцам понадобилось еще меньше времени (всего 12 ч) находиться в социальной изоляции, чтобы у них проявилось депрессивно-подобное поведение и повысился уровень кортикостерона (Takatsu-Coleman et al., 2013). Ю. Гонг и др. (Gong et al., 2018) показали, что у мышей в раннем возрасте СИ в течение восьми дней вызывает депрессивно-подобное поведение по тестам подвешивания за хвост, вынужденного плавания и предпочтения сахарозы. Следовательно, негативное влияние на поведение могут оказывать как продолжительная (хроническая), так и краткосрочная (острая, от 1 до 7 дней) (Hall, 1998) социальная изоляция. Но бывают случаи, когда СИ оказывает не анксиогенное, а анксиолитическое действие (Lukkes et al., 2012; Kuleshkaya et al., 2011; Pietropaolo et al., 2008; Võikar et al., 2005). Например, ослабление тревожного поведения наблюдалось у мышей, подвергнутых СИ в возрасте трех недель продолжительностью 8 нед, особенно в том случае, когда она сочеталась с обеднением гнездового материала (Kuleshkaya et al., 2011). М. Гуо и др. (Guo et al., 2004) об-

наружили, что самцы и самки мышей, находившиеся в СИ от одного до четырех месяцев, проводили меньше времени в закрытых рукавах ПКЛ по сравнению с контрольными животными, т.е. социальная изоляция у них вызывала анксиолитическое действие. Причем самцы-изолянты проводили меньше времени в закрытых рукавах ПКЛ, чем самки и контрольные животные на втором, третьем и четвертом месяце тестирования. В ряде работ под влиянием СИ наблюдались увеличение потребления раствора сахарозы (Hong et al., 2012; Yildirim et al., 2012; Brenes et al., 2020) и уменьшение общего времени зависания в ТВП (Huang et al., 2017; Voikar et al., 2005; Hong et al., 2012), т.е. имело место антидепрессивное действие. В нашей недавней работе (Павлова и др., 2021) СИ, начинавшаяся в возрасте 45 дней и продолжавшаяся в течение двух месяцев, вызывала увеличение тревожности крыс в ОП и ПКЛ. Наибольшие изменения происходили у изолированных крыс, которые в неонатальном периоде дополнительно получали подкожное введение бактериального токсина, липополисахарида (ЛПС). Тест на предпочтение сахарозы у крыс, находившихся в социальной изоляции, выявил признаки депрессивно-подобного поведения только у самок, причем в группах, которые получали дополнительный неонатальный ЛПС-стресс и без него, хотя в последнем случае выявилась тенденция к различиям с контрольными животными. В ТВП изоляция не приводила к увеличению времени зависания ни у самцов, ни у самок, т.е. в этом тесте существенного влияния на уровень депрессивно-подобного поведения не наблюдалось (Павлова и др., 2021). Различия в эффектах СИ выявлялись в зависимости от характера тестов и линии мышей (Voikar et al., 2005). Так, у мышей линий C57BL/6J и DBA/2, которые подвергались СИ в течение семи недель, начиная с 4-недельного возраста, наблюдались ослабление тревожности в светло-темной камере и усиление ее в ПКЛ. По тесту вынужденного плавания депрессивно-подобное поведение под влиянием СИ ослабевало.

*Влияние СИ на поведенческие реакции
в зависимости от ее продолжительности
и возраста, с которого она начинается*

В большинстве работ СИ начинается на 21-й–30-й дни жизни и продолжается в течение 3–8 нед (см. подробно Walker et al., 2019).

Первыми, кто сделал попытку найти “критические окна” для эффектов социальной изоляции, были Д. Эйнон и М. Морган (Einon, Morgan, 1977). Они сравнивали эффекты изоляции в разные постнатальные дни (16–25, 25–45 и 90–180) на уровень тревожности в ОП. У изолянтов всех групп латентность входа в центр ОП была больше по сравнению с контрольными животными, но различий между группами, пребывавшими разное время в изоляции, по этому показателю обнаружено не было. Наиболее выраженный и продолжительный эффект вызывала изоляция в 25-й–45-й дни. У крыс с 21-го по 35-й дни жизни начинается подростковый период (adolescence), с 35-го по 55-й день пубертатный (половое созревание), а затем наступает взрослый этап (Walker et al., 2019). В подростковый период, когда идет созревание ключевых структур — гиппокампа, миндалины, префронтальной коры и связанных нейротрансмиттерных систем, особо важную роль для крысят играют социальное взаимодействие, игровое поведение и исследовательская активность. Этот период характеризуется “социальной наградой”, к которой особенно чувствительны самцы (Walker et al., 2019). В этот же период животные оказываются более чувствительными к стрессу, чем в зрелом возрасте, что приводит в будущем к развитию у них тревожных и депрессивно-подобных расстройств, ухудшению обучения, памяти и т.д. В ответ на стресс в подростковом периоде сильнее повышается уровень кортикостерона и более реактивной является ГНС по сравнению с реакциями на стресс во взрослом организме. В отличие от взрослых животных, у которых при повторном стрессе наступает ослабление реакции, у крыс подросткового периода привыкания не происходит, а реакция на повторный стресс сохраняется еще долгое время или даже усиливается (Walker et al., 2019). Таким образом, изоляция в подростковом периоде лишает крысят социального общения, взаимодействия и игрового поведения, которые являются подготовкой для формирования защитных реакций в будущем и копуляции в пубертатном периоде.

В большинстве работ СИ в раннем подростковом периоде (21-й–28-й дни) уменьшала время пребывания в открытых рукавах ПКЛ у самцов (Skelly et al., 2015; Karkhanis et al., 2014; Chappell et al., 2013; Pritchard et al., 2013; Yorgason et al., 2013; McCool, Chappell,

2009; Weiss et al., 2004; Wright et al., 1991; Parker, 1986). Этот эффект сохранялся и после ресоциализации животных (Wright et al., 1991). Однако в двух работах (Weintraub et al., 2010; Thorsell et al., 2006) у самцов, изолированных с 30-го дня, вызывался не анксиогенный, а анксиолитический эффект. Крысы чаще по сравнению с контрольными животными входили в открытые рукава ПКЛ. Интересно, что именно этот период совпадает с ослаблением игрового поведения у животных, размещенных в группах (Panksepp, 1981). У самок анксиогенные эффекты социальной изоляции в ПКЛ в раннем подростковом периоде не обнаруживались (Butler et al., 2014; Jahng et al., 2012; Weintraub et al., 2010; Weiss et al., 2004). Самцы, находившиеся в изоляции с 21-го по 42-й дни, меньше входили в центр ОП (анксиогенный эффект) (Lukkes et al., 2009). С другой стороны, А. Торселл и др. (Thorsell et al., 2006) у самцов, бывших в изоляции с 45-го по 130-й дни, обнаружили увеличение времени пребывания в центре ОП (анксиолитический эффект). Самки в ОП проявляли большую двигательную активность, быстрее и чаще посещали центральную зону, чем самцы (Walker et al., 2019). Таким образом, у самцов изоляция в раннем подростковом периоде как в ПКЛ, так и в ОП вызывала анксиогенные эффекты, а в позднем подростковом периоде в тех же моделях — анксиолитические эффекты (Walker et al., 2019). Но такое утверждение можно сделать с определенной оговоркой, поскольку сравнения проводились на разных линиях крыс и с влиянием социальной изоляции разной длительности.

СИ в течение шести недель в подростковом и раннем взрослом периоде (28-й–70-й дни) вызывала усиление социального поведения у самцов и самок мышей и анксиолитическое поведение у самок в ПКЛ. Напротив, СИ такой же продолжительности, но в зрелом возрасте (после 77-го дня) вызывала тревожное поведение в светло-темной камере (Rivera-Irizarry et al., 2020). Самки мышей линии C57b/129sv, которые подвергались СИ в более позднем возрасте (от 18 до 24 нед), в большей степени проявляли тревожность по сравнению с контрольными животными, содержащимися в группах. У них были также слабее выражены когнитивные функции (Arranz et al., 2009). Недавно В. Бегни и соавт. (Begni et al., 2020a) исследовали влияние СИ в зависимости от ее продолжительности и возраста, с которого ее начинали. У одной группы крыс

изоляцию проводили с 21-го по 101-й день (группа продолжительной изоляции), у второй группы с 21-го по 58-й день (группа подросткового периода) и у третьей — с 58-го по 101-й день (взрослая группа). Различия между группами отчетливо проявились по двигательной активности в ОП. Наиболее интенсивной она была у группы крыс с продолжительной изоляцией и у крыс с изоляцией во взрослом периоде. Слабее она проявилась у крыс с изоляцией в подростковом периоде. По показателю тревожности в открытом поле различий между группами крыс, находившихся в изоляции в разные возрастные периоды, не обнаружилось. СИ у крыс среднего возраста (8 мес) в течение шести недель не вызывала признаков депрессивно-подобного и тревожного поведения (Ren et al., 2015). СИ трансгенных мышей APP695/PS1-dE9 в течение трех месяцев облегчала развитие когнитивных дисфункций и аккумуляцию амилоидных бляшек в гиппокампе старых (17-месячных) трансгенных мышей, увеличивала гамма-секретазу и уменьшала экспрессию неприлизина. Кроме того, у трансгенных мышей, бывших в изоляции, наблюдались усиленная атрофия гиппокампа, потеря ассоциированных с миелином и синапсами белков и усиление нейровоспалительных реакций (Huang et al., 2015).

Таким образом, анализ поведенческих данных применительно к проявлениям тревожного и депрессивно-подобного поведения под влиянием социальной изоляции показывает роль большого числа факторов в этих влияниях. Среди них особо значимыми являются продолжительность изоляции и возраст, с которого она начинается. Из других причин, влияющих на поведение в условиях СИ, можно назвать пол (см. ниже), вид животного (у крыс и мышей результаты по СИ отличаются) и линия крыс (Painsip et al., 2011), характер используемых моделей и применяемых аппаратов (например, конструкция ОП или ПКЛ) (Павлова и др., 2021) и ряд других причин.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ ТРЕВОЖНОГО И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Роль гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы. ГГНС играет важную роль при острых и хронических стрессах и развитии тревожно-депрессивных расстройств.

В норме секреция гормонов высвобождения кортикотропина (ГВК) и аргинин/вазопрессина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса активирует секрецию АКТГ в гипофизе. АКТГ, в свою очередь, стимулирует секрецию глюкокортикоидов (кортикостерона у животных) в коре надпочечников; кортикостерон взаимодействует со своими рецепторами во многих структурах мозга, обеспечивая через отрицательную обратную связь торможение выброса ГВК и аргинин/вазопрессина (см. подробно в обзоре Григорьяна и др., 2014). Известно, что оптимальная функция глюкокортикоидов реализуется при их умеренной концентрации, а гипо- и гиперсекреция приводят к аномальным отклонениям. Это происходит в силу разных характеристик и степени связывания двух основных типов рецепторов этих гормонов в мозге — собственно глюкокортикоидных (ГК) и минералокортикоидных (МК) рецепторов. МК-рецепторы связывают глюкокортикоиды при их умеренной концентрации в организме. Они стимулируют активность клеток в гиппокампе и влияют на поддержание базового суточного уровня глюкокортикоидов. ГК-рецепторы связывают глюкокортикоиды при их суточных пиках или при стрессах, вызывая торможение нейронов гиппокампа и регулируя через обратные тормозные механизмы реакции ГГНС на стресс. Глюкокортикоиды тормозят секрецию ГВК кортикотропина в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и путем локальной мобилизации эндоканнабиноидов вызывают последующее торможение возбуждающих афферентных входов. Быстрая обратная тормозная связь прекращает высвобождение ГВК и АКТГ в течение нескольких минут, уменьшая силу стресса. О том, как функционирует ГГНС при стрессах и развитии депрессии, подробно изложено в обзоре (Григорьян и др., 2014). Приведем несколько работ, имеющих отношение к социальной изоляции, тревожно-депрессивному поведению и уровню кортикостерона в крови. В частности, А. Такацу-Колеманом и др. (Takatsu-Coleman et al., 2013) было показано, что СИ мышей в течение 12 ч вызывает депрессивно-подобное поведение в ТВП, ТПС, в тесте “подвешивания за хвост” и увеличивает уровень кортикостерона в сыворотке крови. В другой работе (Ferland, Schrader, 2011) у крыс, проживавших в паре, после удаления из клетки партнера, у оставшегося животного резко увеличивался уровень КОРТ.

Причем в ответ на острый стресс КОРТ был на таком же высоком уровне, что и у крыс, предварительно испытывавших хронический переменный стресс. В еще одной работе (Stevenson et al., 2019) после шести недель хронической изоляции у животных развивалось депрессивно-подобное поведение (ангедония) и повышался уровень КОРТ.

А. Иераци и др. (Ieraci et al., 2016) обнаружили, что, несмотря на то, что СИ вызывала тревожное (в ОП) и депрессивно-подобное поведение в тесте “подвешивания за хвост”, уровень КОРТ не увеличивался, а даже уменьшался по сравнению с контрольными мышами. У крыс, находившихся в СИ с 21-го дня в течение трех недель, развивалось тревожное поведение, оцениваемое в ряде тестов. Но примечательно то, что уровень КОРТ у них, как и у контрольных крыс, повышался после ограничительного стресса, но с той разницей, что через 2 ч этот уровень опускался ниже предстрессового уровня (Lukkes et al., 2009). У самцов, но не у самок крыс СИ вызывала усиление тревожности в ПКЛ и повышенные уровни АКТГ и КОРТ, причем во втором случае как базовые значения, так и в ответ на стресс (Weiss et al., 2004). С другой стороны, несмотря на развитие тревожного поведения в светло-темной камере и ОП под влиянием СИ, ни базовый, ни вызванный стрессом уровень КОРТ не изменялся (Schrijver et al., 2002). У самок-изоляток крыс Киото-Вистар, которые сами по себе являются моделью депрессии, наблюдался пониженный уровень КОРТ по сравнению с контрольными животными линии Вистар (Mileva et al., 2017). Подобные результаты были получены в работе (Roegner et al., 2017), в которой хроническая СИ вызывала у самок тревожное поведение и одновременно снижение уровня КОРТ в сыворотке крови. Подобные результаты объяснялись влиянием разной продолжительности изоляции и возрастом, с которого ее начинали (Serra et al., 2007). 3-недельная изоляция не изменяла уровень базового КОРТ по сравнению с его уровнем у взрослых контрольных крыс (Filipovic', Pajovic', 2009). Д. Филипович и соавт. (Filipovic et al., 2017) показали, что СИ ослабляет обратную отрицательную глюкокортикоидную регуляцию уровня секреции КОРТ. В работе (Voero et al., 2018) было обнаружено, что СИ уменьшает уровень общего КОРТ и его носителя кортикостероидно-связанного глобулина, но не влияет на свободные активные фракции

КОРТ в базовом состоянии и в ответ на острый стресс. В базовом состоянии СИ увеличивала число глюкокортикоидных рецепторов и уменьшала число минералокортикоидных рецепторов. В ответ на острый стресс у крыс, подвергавшихся СИ, длительное время сохранялись высокими уровни КОРТ, АКТГ и гормона высвобождения кортикотропина. В гиппокампе и гипоталамусе крыс, содержащихся в группе, экспрессия глюкокортикоидных рецепторов со временем возрастала, достигала пика, а затем возвращалась к базовым значениям, в то время как у социально изолированных крыс экспрессия глюкокортикоидных рецепторов не изменялась во времени (Воеро et al., 2018). В ответ на острый стресс уровень КОРТ был выше у самцов-изолянтов, чем у самок (Pisu et al., 2016), хотя в другой работе (Heck, Handa, 2019) сообщалось о более сильной реакции ГГНС у самок, чем у самцов, благодаря модуляции половыми гормонами. Базовый уровень КОРТ после 9 мес СИ не отличался от уровня КОРТ у контрольных животных, однако у самок он был выше, чем у самцов, независимо от условий содержания (Krupina et al., 2020). В нашей работе (Павлова и др., 2021) значимый прирост уровня кортикостерона наблюдался у всех групп крыс после 2-месячной СИ, что свидетельствует об их большей реактивности на стрессирующие воздействия (ТВП) по сравнению с контрольными группами.

Роль окислительного стресса. Дополнительно к нарушениям работы ГГНС СИ вызывает окислительный стресс мозга и ведет к дисрегуляции антиокислительных ферментов (Colaïanna et al., 2013). Антиокислительные ферменты — цитозольная медно-цинковая супероксидная дисмутаза CuZnSOD (Chang et al., 1988) и митохондриальная марганцево-супероксидная дисмутаза (MnSOD) — катализируют переход супероксидного аниона (O_2^-) в кислород и перекись водорода (H_2O_2), которые далее теряют токсичность благодаря ферментам — каталазе (KAT) и глутатионовой пероксидазе (GPx) (Chelikani et al., 2004). Увеличение уровня КОРТ во время хронического стресса уменьшает активность антиокислительных ферментов в мозге крыс, что указывает на прямое участие КОРТ в окислительном стрессе (Zafir, Banu, 2009). Высокие уровни глюкокортикоидов усиливают высвобождение глутамата, приводят к кальций-зависимой активации синтазы оксида азота (NOS) и к продукции высоких

(токсичных) концентраций оксида азота (NO), вызывая тем самым нарушение функции митохондрий. Усиленная экспрессия фермента NOX2 (основной источник реактивных разновидностей кислорода, ROS) и окислительный стресс во фронтальной коре являются ранними патологическими признаками влияния СИ у крыс. Вызванный с помощью NOX2 окислительный стресс ведет к увеличению уровня глутамата и уменьшению числа парвальбуминовых позитивных тормозных нейронов. Показано, что введение ингибитора NOX, апоцинина, в период 7-недельной СИ предохраняет от негативных последствий окислительного стресса. Повышенное содержание реактивных разновидностей кислорода (ROS) тормозит антиокислительную активность фермента KAT (Spiers et al., 2015), а высокие уровни перекиси водорода H_2O_2 инактивируют активность медно-цинковой супероксидной дисмутазы (CuZnSOD) (Halliwell, Gutteridge, 1989). Показано, что социальная изоляция в течение 8 нед уменьшает активность KAT, GPx и общую антиокислительную способность, и в то же время увеличивает уровни перекиси водорода в префронтальной коре и гиппокампе крыс (Shao et al., 2015). Кроме того, экспрессия CuZnSOD находится под контролем NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells NF- κ B) (Meyer et al., 1993), который активируется перекисью водорода H_2O_2 (Bowie, O'Neill, 2000). Перекись водорода запускает положительную прямую связь (feed-forward) с NF- κ B, вызывая аккумуляцию токсической перекиси водорода, в результате антиокислительная активность CuZnSOD еще больше снижается. Важным компонентом неэнзиматической антиокислительной системы является глутатион. Глутатион — это основной буфер окислительно-восстановительной системы (Giustarini et al., 2004) и существенный кофактор для ряда ферментов, предохраняющих клетки от окислительного стресса. Изменения в уровне глутатиона и активности глутатионовой пероксидазы свидетельствуют об ослаблении антиокислительной защиты. СИ в течение трех недель у взрослых крыс-самцов значительно снижала содержание глутатиона в префронтальной коре (Zlatkovic' et al., 2014), а 3-недельная СИ у взрослых мышей-самцов уменьшала содержание глутатиона и активность глутатионовой пероксидазы в гиппокампе (Todorovic' et al., 2014). Это свидетельствует о том, что СИ вызывает нарушение

глутатион-зависимой защитной системы, провоцируя проокислительные эффекты в гиппокампе. Показано, что хроническая изоляция крыс в течение трех недель, которая вызывала депрессивно-подобное и тревожное поведение в тестах ТВП, ТПС и МВ (закапывание кусочков мрамора), усиливала маркеры окислительного и нитрозирующего стресса (NF-κB и COX-2) в префронтальной коре, но в меньшей степени в гиппокампе (Zlatkovic et al., 2014). Дж. Стивенсон и соавт. (Stephenson et al., 2019) обнаружили, что 6-недельная хроническая СИ, которая вызывала депрессивно-подобное поведение у желтобрюхих полевок в ТПС, усиливала метаболиты реактивных разновидностей кислорода, отражающих проявление окислительного стресса. Ежедневные введения окситоцина практически полностью предохраняли животных от негативных последствий СИ. В другой работе у крыс, которых подвергали СИ в течение трех и восьми недель, проявлялись отчетливые признаки депрессивно-подобного поведения в ТВП и тесте “подвешивания за хвост” по сравнению с контрольными животными (Mohale, Chandewar, 2012). У стрессированных животных значительно усиливались признаки окислительного стресса: увеличение окисления липидов и уменьшение уровня глутатиона, GSH, супероксидной дисмутазы, SOD и КАТ после 8 нед СИ. Более подробно о связи социальной изоляции, тревожного/депрессивно-подобного поведения и окислительного/нитрозирующего стресса смотри в обзоре (Filipovic et al., 2017).

Роль нитрозирующего стресса. Оксид азота (NO) продуцируется изоформами синтазы оксида азота (NOS). Он играет важную роль в синаптической пластичности, нейромодуляции и других физиологических функциях. Однако гиперэкспрессия NO в результате повышенной активности ядерной nNOS и индуцируемой iNOS синтаз в период стресса вызывает повышенную активность глутаматных рецепторов (Ridnour et al., 2004). Дополнительно, местная селективная активация микроглии под влиянием хронического стресса у крыс ведет к высвобождению высоких концентраций оксида азота, провоцируя нитрозирующий стресс (Cassina et al., 2002). Повышенная экспрессия nNOS и iNOS в префронтальной коре в период 3-недельной СИ у взрослых крыс-самцов свидетельствует о нитрозирующем стрессе (Zlatkovic', Filipovic', 2012). Одним из стимулянтов нитрозиру-

ющего стресса в результате хронической СИ является активация ядерного фактора каппа-би (NF-κB) (Maes et al., 2007). Оксид азота вызывает усиленную регуляцию (upregulation) NF-κB (Connelly et al., 2001), а усиленная экспрессия обеих синтаз оксида азота (nNOS и iNOS) увеличивает продукцию NO, которая способствует активации NF-κB. Повышение продукции NO в результате хронической СИ может привести к активации проапоптотического сигналинга в префронтальной коре у взрослых крыс-самцов (Zlatkovic', Filipovic', 2012). Д. Филипович и соавт. (Filipovic et al., 2017) показали, что СИ в течение трех недель усиливает экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2, провоспалительный маркер) в префронтальной коре взрослых крыс-самцов (Zlatkovic' et al., 2014). Увеличение экспрессии COX-2 и iNOS связано с усиленной продукцией NF-κB (Maes et al., 2007). Активация COX-2 вызывает высвобождение дополнительных свободных радикалов и провоспалительных цитокинов (Arimoto, Bing, 2003) и активирует биосинтез простагландинов, что еще больше усиливает проокислительное состояние клетки. Простагландины сами по себе тоже могут повреждать клетки, провоцируя высвобождение глутамата из астроцитов или приводя к апоптозу (Vesce et al., 2007). Будучи экспрессированными, iNOS и COX-2 могут генерировать большое число реактивных разновидностей кислорода (ROS), которые способствуют окислению клеточных компонентов (Madrigal et al., 2003) и вовлекаются в процесс проапоптотического сигналинга в префронтальной коре. Показано, что антагонист 5-HT₃-рецепторов тропisetрон способен уменьшать депрессивное влияние 4-недельной социальной изоляции у мышей-самцов подросткового возраста за счет снижения нитрозирующего стресса путем восстановления функции митохондрий и уменьшения уровня оксида азота в кортикальных областях (Haj-Mirzaian et al., 2016). В этой работе тропisetрон смягчал негативное влияние индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) на активность митохондрий, а в комбинации со специфическим ингибитором iNOS аминогуанидином протекторный эффект тропisetрона еще больше увеличивался.

Роль нейровоспаления. Одним из важных механизмов влияния СИ на развитие тревожно-депрессивного состояния является нейровоспаление. Во многих работах было показано, что СИ увеличивает содержание в мозге

провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, фактор некроза опухоли альфа) (Du Preez et al., 2020b; Todorovich et al., 2017; Wang et al., 2017) и Толл-рецепторов (Alshammari et al., 2020; 2019) в гиппокампе. Последние распознают консервативные молекулы микроорганизмов и запускают клеточные иммунные реакции. Известно, что у самцов больше Толл-4-, а у самок — Толл-7-рецепторов. Показано, что разные стрессы вызывают разные изменения в поведении и биохимических показателях. В частности, Ду Приз и соавт. (Du Preez et al., 2020a) показали у мышей различия в эффектах двух разных стрессов — хронической СИ с 42-го дня в течение 6–9 нед и ежедневных инъекций физиологического раствора за это же время. Стресс от ежедневных инъекций вызывал у мышей тревожное поведение. При этом происходило ослабление воспалительных реакций: снижение уровней TNF α and IL-4 в сыворотке крови, увеличение реактивности кортикостерона, усиление активации микроглии и уменьшение нейрональной дифференциации в зубчатой фасции гиппокампа. Напротив, длительная социальная изоляция вызывала депрессивно-подобное поведение: увеличение в сыворотке уровня TNF α , уменьшение уровня IL-10, ослабление реактивности кортикостерона и уменьшение плотности микроглии (Du Preez et al., 2020a). Последняя играет очень важную роль в иммунных и воспалительных реакциях и является одним из основных источников образования и выделения интерлейкинов. Гибель микроглии проходит через стадии активации и апоптоза. Введение миноциклина предупреждает потерю микроглии и препятствует развитию тревожного и депрессивно-подобного поведения. В работе Гонга и соавт. (Gong et al., 2018) оба активатора микроглии, ЛПС и стимулирующий фактор колонии макрофагов (M-CSF) полностью предохраняли организм от развития депрессивно-подобного поведения за счет усиленной пролиферации микроглии в гиппокампе. СИ в раннем возрасте вызывала увеличение экспрессии активационного маркера микроглии, Iba1, в гиппокампе и уменьшение экспрессии микроглиального рецептора CD200, который обеспечивает спокойное состояние микроглии (Wang et al., 2017). Участие иммунных и воспалительных реакций в эффектах СИ подтверждают данные, полученные на дрозофиле. У взрослых самцов дрозофилы, которых социально изолиро-

вали в течение четырех дней, изменялась экспрессия 90 генов, большинство из которых относятся к иммунной системе (Agrawal et al., 2020). Это косвенно указывает на связь СИ с иммунной системой и воспалением.

Роль трофических факторов, нейрогенеза и синаптической пластичности. BDNF (трофический фактор мозга) — один из наиболее важных нейротрофинов, участвующих в процессах развития мозга, включая выживаемость нейронов, их специализацию, миграцию, синаптогенез, плотность шипиков и ветвление дендритов. Уровень экспрессии BDNF под влиянием СИ зависит от продолжительности изоляции, возраста, в котором ее проводят, пола и вида животного, исследуемой структуры и других факторов. Так, СИ у самцов в подростковом возрасте (38-й–51-й дни) вызывала увеличение уровня BDNF в медиальной префронтальной коре взрослых крыс (Shao et al., 2013). 2-недельная СИ увеличивала экспрессию BDNF в медиальной префронтальной коре, но уменьшала ее в прилежащем ядре и зубчатой фасции (ЗФ) гиппокампа (Han et al., 2011). 4-недельная СИ у крыс в возрасте четырех недель увеличивала экспрессию BDNF в медиальной префронтальной коре и в областях CA1, CA2/3 гиппокампа и ЗФ (Meng et al., 2011). Изоляция в течение двух месяцев у 2-месячных крыс уменьшала уровень BDNF в гиппокампе (Scaccianoce et al., 2006). У мышей линии C57BL/6 социальная изоляция в течение трех недель, начиная с 3-месячного возраста, вызывала снижение уровня BDNF в гиппокампе, фронтальной коре, гипоталамусе и структурах среднего мозга (Berry et al., 2012). В уже упомянутой нами работе (Begni et al., 2020a) у крыс с разной продолжительностью изоляции и в разном возрасте уровень BDNF уменьшался у изолянтов всех групп по сравнению с контролем. Но уровни BDNF транскриптов, содержащих экзоны 4 и 6, были ниже только у группы крыс с продолжительной социальной изоляцией. У двух других групп, у которых изоляцию проводили в подростковый и взрослый периоды, различий между уровнем этих транскриптов по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. В работе (Chmelova et al., 2019) ни у самцов, ни у самок не было обнаружено изменений экспрессии BDNF под влиянием СИ. Уменьшение уровня BDNF под влиянием хронической СИ у мышей-самцов, которые проявляли тревожное и депрессивно-подобное поведе-

ние, наблюдалось в гиппокампе и префронтальной коре (Ieraci et al., 2016). Мыши, находившиеся после инсульта в течение двух или семи недель в состоянии СИ, проявляли депрессивное поведение и имели пониженный уровень BDNF (O'Keefe et al., 2014). Дж. Эванс и соавт. (Evans et al., 2012) обнаружили, что хроническая СИ у грызунов вызывает депрессивно-подобное и тревожное поведение, уменьшает уровень BDNF, снижает нейрогенез и концентрацию эндогенного нейростероида, аллопрегнанолон. Введение экзогенного аллопрегнанолон с момента действия хронической СИ предотвращало развитие тревожно-депрессивного поведения и нормализовало уровень BDNF и нейрогенез (Evans et al., 2012). У самок мышей под влиянием 8-недельной СИ наряду с проявлением тревожного состояния происходило увеличение экспрессии BDNF в церебральной коре (Kumari et al., 2016). Одновременно происходило усиление регуляции CREB-1 (cAMP responsive element binding protein 1) и CBP (CREB-binding protein), которые играют важную роль в транскрипции BDNF. Наоборот, активность HDAC-2 (гистондеацетилаза-2), которая отрицательно влияет на экспрессию BDNF, у изолянтов ослаблялась. Поскольку регуляция уровня BDNF находится в связке с действием Limk-1 (LIM domain kinase 1), miRNA-132 и miRNA-134, то вместе с усилением экспрессии BDNF наблюдаются также усиление экспрессии mPНК Limk-1 и miRNA-132 и уменьшение экспрессии miRNA-134 (тормозит трансляцию Limk-1). Таким образом, молекулярные изменения при тревожном поведении, обусловленные влиянием социальной изоляции, вызываются через усиление экспрессии BDNF, CBP, CREB-1, Limk-1 и miRNA-132 и ослабление экспрессии HDAC-2 и miRNA-134 в церебральной коре (Arzate-Mejía et al., 2020; Kumari et al., 2016).

Накоплено немало фактов, свидетельствующих о том, что СИ снижает нейрогенез в гиппокампе (Guarnieri et al., 2020; Liu et al., 2020; Lieberwirth et al., 2012; Ibi et al., 2008; Lu et al., 2003). Например, показано, что изоляция у взрослых мышей (самцов и самок) в течение одной недели ослабляет нейрогенез в обонятельной луковице и в вентральной части гиппокампа (Guarnieri et al., 2020). У мышей-самцов в возрасте 2.5 мес СИ в течение четырех недель изменяла нейропластичность и активность связанных с ней генов (Ieraci

et al., 2016), а СИ крыс в течение одного-двух месяцев уменьшала нейрогенез в зубчатой фации и снижала длительную посттетаническую потенциацию нейронов гиппокампа (Lu et al., 2003). В работе Уэнга и соавт. (Wang et al., 2019) хроническая СИ тоже вызывала ослабление длительной посттетанической потенциации нейронов поля CA1 гиппокампа. При этом в гиппокампе уменьшалась экспрессия протеина PSD-95 (postsynaptic density protein-95) и глутаматных рецепторов (GluA1, NR1 и NR2B) без изменений высвобождения внеклеточного глутамата и экспрессии NR2A- и GABA_A-рецепторов. Это свидетельствует о том, что СИ в раннем возрасте нарушает постсинаптические функции и изменяет взаимодействие между AMPA- и NMDA-рецепторами, влияя на пространственную память и обучение (Wang et al., 2019). Показано, что у самок крыс, находившихся в изоляции с 35-го по 55-й дни жизни, в радиальном слое дорсального гиппокампа уменьшается ветвление дендритного дерева (Chen et al., 2018). Наоборот, в вентральном отделе гиппокампа происходит усиление ветвления дендритного дерева. У нокаутных Thy-1-GFP-мышей, находившихся в СИ с 21-го дня жизни до зрелого возраста, в префронтальной коре были обнаружены тонкие недоразвитые дендритные шипики, и их количество было меньше, чем у контрольных животных. У этих же мышей слабее проявлялась длительная посттетаническая потенциация (Medendorp et al., 2018). Уменьшение ветвления апикальных/базальных дендритов и плотности шипиков в нейронах поля CA1 гиппокампа у самцов и самок мышей под влиянием СИ было обнаружено также в работе (Liu et al., 2020). Ф. Скала и др. (Scala et al., 2018) показали вовлечение гликоген-синтазы киназы 3бета (glycogen-synthase kinase 3β, GSK3β) и потенциал-зависимых натриевых каналов (Nav1.6) в регуляцию нейропластичности в условиях хронической СИ и обогащенной среды. Транскриптомные исследования в прилежащем ядре у крыс, находившихся в СИ и обогащенной среде, выявили низкие уровни GSK3β и SCN8A mRNA (sodium voltage-gated channel alpha), которые можно рассматривать как проявление защитных механизмов, связанных с ослаблением возбудимости средних шипиковых нейронов. Уровень активности GSK3β и состояние Nav1.6 отражают возбудимость средних шипиковых нейронов. Приглушение (silencing) активности GSK3β предохраняет нейроны от

абортивной пластичности в условиях СИ (Scala et al., 2018).

Роль моноаминов. Социальная изоляция уменьшала транскрипцию генов всех постсинаптических 5-НТ-рецепторов: 5-НТ(1A), 5-НТ(1B), 5-НТ(2A), 5-НТ(2C), 5-НТ(3A), 5-НТ(6) и 5-НТ(7) — в префронтальной коре и 5-НТ(1B)-, 5-НТ(2A)- и 5-НТ(2C)-рецепторов в гипоталамусе и среднем мозге. В гиппокампе вызывалась только оверэкспрессия 5-НТ(6). Различий в транскрипции гена транспортера 5-НТ по сравнению с контролем не наблюдалось (Vibancos et al., 2007). В прилежащем ядре СИ не влияла на базовый уровень внеклеточного серотонина (Howes et al., 2000), но уменьшала базовый оборот 5-НТ (Heidbreder et al., 2000). В префронтальной коре СИ также не влияла на базовый внеклеточный уровень серотонина, но уменьшала его метаболизм (Holson et al., 1988). Н.А. Крупина и др. (Крупина и др. 2019) показали, что 2-месячная изоляция крыс, начиная с раннего возраста, вызывала уменьшение уровня серотонина в гиппокампе и увеличение оборота по отношению 5-Н1АА/5-НТ. 3-месячная СИ вызывала повышение уровня серотонина и снижение его оборота в миндале. Во фронтальной коре была обнаружена тенденция к уменьшению уровня серотонина. Похожие данные получили Х. Бренес и соавт. (Brenes et al., 2020) по гиппокампу, в котором под влиянием 1-месячной СИ с раннего возраста у крыс происходило уменьшение концентрации серотонина, увеличение концентрации 5-Н1АА и оборота серотонина. Ряд исследователей связывают депрессивно-подобное поведение с уменьшением уровня серотонина в мозге, а если быть точнее, то с изменением соотношения уровней серотонина/кинуренина (Ramírez et al., 2018). Авторы считают, что при сильном и/или повторяющемся стрессе происходит активация индол-2, 3-диоксигеназы (indole-2, 3-dioxygenase, IDO), энзима кинурениновых метаболических путей, который увеличивает синтез квинолиновой кислоты с ассоциированным негативным влиянием на синтез серотонина. Хинолиновая кислота активирует NMDA-рецепторы и стимулирует секрецию провоспалительных интерлейкинов (IL-6 и IL-1β). При этом повышается активность ГГНС и смещается триптофановый метаболизм в сторону продукции хинолиновой кислоты и интерлейкинов, в результате еще больше снижается синтез серотонина и консолидируется

депрессивно-подобное поведение (Ramírez et al., 2018).

В ряде работ было показано, что СИ увеличивает уровень внеклеточного дофамина (Whitaker et al., 2013; Heidbreder et al., 2000; Hall et al., 1998), но в некоторых случаях этого не происходило (Brenes, Fornaguera, 2009; Miura et al., 2002). У самцов-крыс СИ не влияла на уровень внеклеточного дофамина в прилежащем ядре (Hall et al., 1998; Howes et al., 2000; Karkhanis et al., 2014), хотя базовый оборот дофамина при этом увеличивался. Кроме того, электрическая стимуляция, электрокожное раздражение, системное введение амфетамина, этанола и кокаина увеличивали высвобождение дофамина в прилежащем ядре у самцов-изолянтов по сравнению с контрольными животными. В префронтальной коре базовый уровень дофамина под влиянием СИ не изменялся (Powell et al., 2003; Holson et al., 1998), однако оборот дофамина уменьшался. В базолатеральной миндале СИ уменьшала базовый уровень дофамина (Karkhanis et al., 2015), но усиливала его оборот (Heidbreder et al., 2000). В противоположность изменениям 5-НТ-рецепторов под влиянием СИ, чувствительность или экспрессия дофаминовых рецепторов не изменялись (Walker et al., 2019). Хотя по последним данным (Begni et al., 2020a) были обнаружены небольшие изменения экспрессии D1- и D2-рецепторов под влиянием СИ в подростковом возрасте с трендом к уменьшению экспрессии, тогда как при СИ во взрослом возрасте наблюдалось увеличение уровня экспрессии mPFC D2-рецепторов.

Таким образом, приведенные результаты свидетельствуют о влиянии СИ на уровень и оборот серотонина и дофамина в разных структурах мозга. Это лишний раз подтверждает их важную роль в развитии тревожно-депрессивных расстройств, а наблюдаемые изменения в активности и метаболизме нейротрансмиттеров, по-видимому, отражают одно из многих звеньев патогенеза, связывающих влияние СИ с этими расстройствами.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТАХ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

По меньшей мере три фактора могут оказывать влияние на половые различия в эффектах социальной изоляции. Во-первых, это особенности течения нейровоспалительного процесса и активации иммунной системы.

Показано, что социальная изоляция в течение шести недель вызывает у степных полевок тревожно-подобное поведение, микроглиолиз и специфические изменения в нейронных и нейрохимических реакциях в отдельных структурах мозга в зависимости от пола животного (Donovan et al., 2020). Более того, СИ вызывает нарушения кишечной микрофлоры (gut microbiome), которая тесно связана с ключевыми функциями мозга и поведения. Авторы полагают, что СИ изменяет кишечно-иммунно-мозговую ось в зависимости от пола животного, причем микробы кишечника, центральные глиальные клетки и нейрохимические системы в совокупности играют критическую интегративную роль в реализации негативных влияний социальной изоляции (Donovan et al., 2020). Ранняя СИ в течение восьми дней помимо депрессивно-подобного и тревожного поведения вызывала гибель и дистрофию микроглии в гиппокампе (Gong et al., 2018). Сохранение микроглии и ее пролиферация предохраняют от развития поведенческих нарушений. Реакцию микроглии оценивают по уровню экспрессии CD200R (мембранный рецептор, который связывает гликопротеин CD200, подавляющий иммунную активность) и CX3CL1 (хемокин/фракталин, см. подробно в обзоре Villa et al., 2016) в гиппокампе. CD200R и CX3CL1 экспрессируются на микроглии. СИ в раннем возрасте вызывает увеличение экспрессии активационного маркера микроглии (Iba1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1) в гиппокампе и уменьшение экспрессии микроглиального рецептора CD200R, который обеспечивает спокойное состояние микроглии (Wang et al., 2017). Взаимодействие между CD200R- и CX3CL1-лигандами и соответствующими рецепторами на микроглии ведет к торможению воспалительного процесса. Поскольку стресс вызывает уменьшение CD200R и CX3CL1, то он может вызывать сенситизацию нейровоспаления посредством уменьшения нейронного торможения микроглии. Диадy CD200 и CD200R и CX3CL1-CX3CR1 обеспечивают нормальное нейронно-глиальное взаимодействие (neuron-microglia crosstalk). Это взаимодействие нарушается под влиянием стресса (уменьшается CD200R и CX3CL1), в результате нейронное торможение микроглии уменьшается, последняя выходит из-под контроля, продуцирует большое число провоспалительных цитокинов, пролонгирует и усиливает воспа-

лительный процесс. После стресса у самцов усиливается активация микроглии *in vivo* и потенцируются реакции микроглии *ex vivo* на повторный стресс (Frank et al., 2007). Это свидетельствует о том, что у самцов микроглия обеспечивает высокую чувствительность к нейровоспалению. У самок микроглия не приводит к эффекту сенситизации. По-видимому, резистентность к нейровоспалительному процессу у самок в ответ на повторные стрессы осуществляется не за счет изменения реактивности микроглии, а в силу каких-то других механизмов (Fonken et al., 2018). Интересно, что у самок во время повторного стресса наблюдалось увеличение противовоспалительного интерлейкина IL-10. На этом основании высказывалось предположение, что иммунная система у самок может выполнять функцию буфера для смягчения реакций на повторный стресс через активацию противовоспалительных путей (Barrientos et al., 2019).

Второй возможной причиной для половых различий в реакциях на социальную изоляцию, как мы уже отмечали, является период жизни, во время которого осуществляется СИ, поскольку под ее влиянием модифицируются или полностью изменяются характерные для каждой стадии развития формы общения и взаимодействия между субъектами (Shao et al., 2013). Более чувствительными к изоляции раннего возраста являются самцы, которые утрачивают типичные для подросткового периода такие формы социального взаимодействия, как игровое поведение, “бойцовские” схватки, исследовательская активность и др. Самки менее чувствительны к влияниям СИ по этим показателям, что сказывается на их будущих поведенческих реакциях по сравнению с самцами. И, наконец, третьим очень важным фактором в половых различиях под влиянием СИ, вероятно, являются собственно половые гормоны. Для оценки эффектов половых гормонов часто используется модель овариоэктомии (ОЭ).

В подтверждение сказанному выше СИ в подростковом периоде, за редкими исключениями (Weintraub et al., 2010; Thorsell et al., 2006), вызывала тревожное поведение в ПКЛ и ОП у самцов, но не у самок. В работе (Pisu et al., 2016) было также показано, что СИ вызывает депрессивно-подобное поведение только у самцов. У самок такое поведение не проявлялось, возможно, благодаря защитному действию половых гормонов. Острый стресс вызывал увеличение уровня кортико-

стерона у самцов и самок социально изолированных животных, но у самцов он поднимался выше, чем у самок (Pisu et al., 2016). В то же время противоположные результаты получили С. Бурк и Г. Ней (Bourke, Neigh, 2011), которые содержали крыс в изоляции в подростковом периоде (37–49 дней), а затем тестировали у них уровни тревожного и депрессивно-подобного поведения в позднем подростковом (48–57 дней) и зрелом возрасте (96–104 дней). Оказалось, что только самки, причем как в позднем подростковом, так и во взрослом периоде проявляли тревожное и депрессивно-подобное поведение по тестам предпочтения сахарозы и вынужденного плавания, и только они имели искаженную реакцию кортикостерона на острый стресс при вынужденном плавании. Самцы, подверженные СИ в подростковом возрасте, не проявляли признаков тревожного и депрессивно-подобного поведения ни в одном из этих периодов жизни (Bourke, Neigh, 2011). Правда, надо сказать, что в отмеченной работе СИ применялась не в чистом виде, а в комбинации с ограничительным стрессом и стрессом социального поражения. Похожим образом, но при несколько иных условиях (Nishinaka et al., 2015) одновременно с отлучением от матери на 2-й–3-й неделе проводили СИ мышшей. Мышат отлучали от матери на 15-й–21-й дни жизни, помещая в индивидуальные клетки на шесть часов в день, а начиная с 21-го дня жизни уже постоянно содержали в клетках поодиночке. Другими словами, социальную изоляцию начинали до отлучения от кормящей матери и продолжали после завершения вскармливания. На девятой неделе перевязывали седалищный нерв для вызова нейропатической боли. Депрессивно-подобное поведение в ТВП на 12-й неделе жизни обнаружилось только у самок, но не у самцов. В нашей работе (Павлова и др., 2021) мы также наблюдали депрессивно-подобное поведение по тесту предпочтения сахарозы только у самок, находившихся в СИ с 45-го по 105-й дни жизни, но влияние изоляции отчетливо проявилось только в комбинации с ранним провоспалительным ЛПС-стрессом. У самцов такого поведения не наблюдалось. Причем мы не обнаружили существенных различий между самцами и самками, бывшими в условиях СИ, по уровню тревожности, хотя и те и другие имели более высокие показатели тревожности по сравнению с контрольными животными (Павлова и др., 2021).

Похожие результаты получили М. Карузо и соавт. (Caruso et al., 2017), в их опытах повторные эпизоды изоляции мышей линии BALB/cJ в подростковом периоде, перемежавшиеся с социальной новизной в течение четырех недель, усиливали тревожность у самцов и самок, а депрессивно-подобное поведение — только у самок.

В литературе имеется немало работ, в которых показана роль ОЭ (изолированной и в комбинации с другими стрессами) в развитии тревожных и депрессивных расстройств и защитной функции эстрогенов. Ф. Ге и соавт. (Ge et al., 2020) обнаружили после ОЭ значительное увеличение микроглиальных клеток в префронтальной коре, активацию большого числа провоспалительных цитокинов и проокислительных генов. Показано, что депрессивно-подобное поведение вызывается при действии ОЭ на протяжении длительного времени (Khayum et al., 2020). Введение эстрадиола или агонистов $E\alpha\beta$ -рецепторов в гиппокамп уменьшало депрессивно-подобное поведение, вызванное ОЭ спустя 12 нед (Vastos et al., 2015). Все эти данные свидетельствуют о важной защитной функции эстрогенов в проявлениях тревожно-депрессивных расстройств. К сожалению, нам не удалось найти в литературе ни одной работы, в которой бы сочеталось влияние СИ с эффектами ОЭ. Однако в одной работе (Ramos-Ortolaza et al., 2017) исследовали взаимодействие хронической СИ с влиянием гормонов яичников на тревожное и депрессивно-подобное поведение и экспрессию глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и гипоталамусе во время нормального цикла самок крыс. Животных, находившихся в СИ в течение восьми недель, тестировали в фазу диэструса (межтечка или стадия покоя с минимальным уровнем эстрогена и прогестерона), эструса (течка) и проэструса (предтечка с высоким уровнем гормонов). Оказалось, что у самок, находившихся в изоляции, уровень депрессивно-подобного поведения был выше, чем у контрольных животных, независимо от фазы цикла. Но уровень тревожного поведения был ниже в фазу течки, что сопровождалось уменьшением экспрессии ГК-рецепторов в зубчатой фасции и поле СА1 гиппокампа (Ramos-Ortolaza et al., 2017).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СОЦИАЛЬНОЙ
ИЗОЛЯЦИИ С ДРУГИМИ
ФОРМАМИ СТРЕССА

Поскольку организму на протяжении жизни, в том числе во время социальной изоляции, могут сопутствовать и другие стрессы (например, интоксикации, инфекции и т.д.), то важно рассмотреть, как взаимодействуют между собой эффекты разных форм стресса и каковы последствия таких взаимодействий. В ряде случаев слабые краткосрочные стрессы могут оказывать положительное влияние на последующие реакции путем “закаливания” организма. В других случаях эффекты разных стрессов могут накапливаться, и общий негативный эффект при этом усиливается. Например, у мышей, которых содержали в СИ и в группах, умеренный хронический вариационный стресс в течение шести недель вызывал повышение уровня КОРТ в ответ на острый ограничительный стресс, но только у группы крыс, испытавших социальную изоляцию (Neck et al., 2020). В том случае, когда беременным самкам вводили токсин, вызывающий воспалительную реакцию, а позже исследовали взаимодействие эффекта этого токсина с влиянием СИ у потомства в подростковом периоде, оказалось, что воспалительный процесс во время беременности не усиливал эффекты изоляции, а уменьшал их (Goh et al., 2020). У подростковых крыс с двойным стрессом в гиппокампе было больше окситоцина, чем при одиночном стрессе, что также говорит об охранительном влиянии первого стресса на второй. В работе (Sequeira-Cordero et al., 2020) хронический непредсказуемый стресс у крыс, содержащихся в СИ, изменял баланс процессов “возбуждение-торможение” и делал поведение более активным по сравнению с контрольной группой, что проявилось в повышении исследовательской активности, нацеленности на позитивное подкрепление и ослабление реакции страха. Комбинации разных стрессов в раннем детстве и во взрослом периоде не обязательно приводят к усилению второго стресса, в особенности когда негативный характер стрессов в детстве и во взрослом состоянии совпадают. При разном качестве знаков первого и повторного стрессов также не всегда получаются однонаправленные результаты (Santarelli et al., 2017). Авторы показали, что ранние вмешательства стрессового или иного характера не всегда ведут к усилению реакции на повторный стресс, и вместо усиления

эффекта может возникать устойчивость ко второму стрессу после перенесенного стресса в раннем возрасте. Самцы крыс в возрасте трех месяцев содержались в СИ и стандартных контрольных условиях (Viana Borges et al., 2019). Через месяц половина крыс каждой группы подвергалась хроническому непредсказуемому стрессу в течение 18 дней. Социальная изоляция вызывала усиление экспрессии HDAC5, уменьшение ацетилирования H3K9 и H4K12, уменьшение уровня BDNF и ослабление долгосрочной памяти. СИ вызывала тревожное поведение. Комбинация двух стрессов усиливала только экспрессию HDAC5 (Viana Borges et al., 2019). Влияние одного стресса на другой может зависеть от линии исследуемых мышей (Painsipp et al., 2011). Так, у животных линии CD1, содержащихся в группах, введение бактериального токсина ЛПС и тестирование поведения в ТВП на следующий день и через 28 дней выявили отчетливое депрессивно-подобное поведение, чего не наблюдалось у крыс, содержащихся в СИ. Наоборот, у мышей линии C57BL/6, содержащихся в СИ, наблюдалось проявление депрессивно-подобного поведения. Оно поддерживалось в течение четырех недель и проявлялось дополнительно в тесте предпочтения сахарозы. Такое же поведение наблюдалось у мышей, содержащихся в группах (Painsipp et al., 2011). Социальная изоляция в течение 2–4 нед (но не 1-й недели) усиливала эффекты введения ЛПС (10 мг/кг) у мышей в отношении “болезненного состояния”, увеличивала уровни КОРТ, цитокинов IL-6, фактора некроза опухоли альфа и IL-10. Но синергичных эффектов в отношении других стрессоров (ограничительный стресс, шипки хвоста, громкий звук) не наблюдалось (Gibb et al., 2008). У мышей с СИ в течение двух недель, с размещением их затем в группы, введение токсина *poly I:C* вызывало усиление поведенческих эффектов (“болезненное состояние”), уровней КОРТ, цитокинов IL-6, IL-10, по сравнению с изолированным введением *poly I:C* (Gandhi et al., 2007). В работе (Miura et al., 2009) мышам, которые с 21-го дня жизни содержались в условиях СИ в течение четырех недель, вводили ЛПС и измеряли содержание триптофана, серотонина и кинуренина в префронтальной коре, гиппокампе, миндалине и в дорзальных ядрах шва. Кинуренин (КИН) индуцируется ферментом индоламин 2,3-диоксигеназой (IDO) и является ключевым продуктом трип-

тофанового метаболизма. При воспалительном процессе активность смещается в сторону кинуренина, что приводит к развитию депрессивно-подобного поведения. Одиночная социальная изоляция вызывала уменьшение отношения кинуренин/серотонин в миндале и ядрах шва. Двойной стресс (ЛПС+СИ) увеличивал отношение кинуренин/серотонин во всех структурах, за исключением ядер шва. То есть при одиночном влиянии СИ происходило смещение активности в сторону серотонина, а при двойном стрессе в сторону кинуренина (Miura et al., 2009). На поведенческом уровне это частично совпадает с нашими данными (Павлова и др., 2021), когда введение ЛПС на 3-й и 5-й дни жизни крысам, находившимся на 45-м–105-м днях в социальной изоляции, вызывало наиболее сильные отрицательные эффекты. Социальная изоляция в 6 и 28 дней усиливала провоспалительные эффекты ЛПС у мышей (Peterman et al., 2020). Комбинированное влияние 6-недельного умеренного хронического непредсказуемого стресса у мышей-самцов и затем еще в течение 6 нед влияние социальной изоляции вызывало отчетливое депрессивно-подобное поведение с усиленной реакцией микроглии в 3Ф вентрального гиппокампа и усиленной реакцией астроцитов в вентральной и дорсальной части 3Ф дорсального гиппокампа (Du Preez et al., 2020b).

РОЛЬ ФАКТОРОВ, СМЯГЧАЮЩИХ НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Много лет назад мы выдвинули гипотезу, согласно которой в основе депрессивных расстройств лежит нарушение механизмов памяти (Григорьян, 2005). Память представляет собой центральное ядро функциональной системы, на котором смыкаются все остальные ее звенья, включая приток информации из окружающего мира, мотивацию, подкрепление и действия. Нормальное функционирование памяти обеспечивает адекватную работу функциональной системы, и наоборот. “Поломки” в любом звене функциональной системы приводят к нарушениям механизмов памяти, и, в конечном счете, к развитию целого ряда психопатологий, включая депрессивные расстройства (Григорьян, 2005; Григорьян, Гуляева, 2015). Исходя из высказанной нами гипотезы любое противодействие

этим “поломкам” должно поддерживать работу функциональной системы и память на нормальном уровне и предохранять организм от развития депрессивных и иных психических расстройств. Для этого должен быть обеспечен, во-первых, достаточный приток информации из внешнего мира, что в опытах на грызунах достигается с помощью обогащения окружающей среды разными стимулами и предметами. Во-вторых, необходимо усиливать мотивированность в поведении животного, что обеспечивается исследовательской активностью (новизна), игровым поведением (социальные контакты) и другими формами социального взаимодействия. Немаловажное значение имеет активность животного вообще и двигательная активность в частности. Действия не только поддерживают тонус организма на высоком уровне, но и способствуют решению задач, приводящих к полезному приспособительному результату и положительным эмоциям. В опытах на животных для обеспечения двигательной активности используют физические тренировки, бег в колесе, всевозможные предметы в пределах клетки (лесенки, картонные коробки и т.д.), облегчающие и мотивирующие движения. Рассмотрим теперь, какие в литературе имеются данные о влиянии обогащенной среды, физических упражнений, ресоциализации на поведение животных в тестах, оценивающих тревожное и депрессивно-подобное поведение, по сравнению с животными, содержащимися в стандартных условиях и социальной изоляции.

В работе (Brenes et al., 2020) крыс, начиная с 21-го дня жизни, подвергали социальной изоляции в течение одного месяца. Затем животных разделяли на группы, которые в течение еще одного месяца содержались в условиях выполнения физических упражнений (бег в колесе), обогащенной среды (ОС) и под влиянием лечения флуоксетином (ингибитор обратного захвата серотонина). СИ вызывала тревожно-подобное поведение в ОП, ангедонию в ТПС и депрессивно-подобное поведение в ТВП. Только ОС вызывала анксиолитические эффекты и снижала ангедонию. Введение флуоксетина уменьшало депрессивно-подобное поведение. Физические упражнения занимали промежуточное положение по силе влияния на исследуемые поведенческие реакции. По мнению авторов, физические упражнения и обогащенная среда являются более эффективными факторами в купирова-

нии влияний СИ, чем медикаментозное лечение флуоксетином (Brenes et al., 2020). Г. Парк и др. (Park et al., 2020) показали, что у крыс, находившихся в СИ с 21-го дня жизни в течение 6 нед, насильственные плавательные упражнения (60 мин в день, 6 дней в неделю, 6 нед подряд) ослабляли тревожное и депрессивно-подобное поведение. Упражнения плаванием подавляли апоптоз, усиливали нейрогенез и увеличивали экспрессию серотонина (Park et al., 2020). У степных полевок исследовали возможность предупреждения негативных эффектов социальной изоляции с помощью применения обогащенной среды одновременно с СИ и последовательно — вначале СИ, а затем ОС. В обоих случаях ОС препятствовала развитию тревожного поведения в ОП и ПКЛ и депрессивно-подобного поведения в ТВП. ОС была более эффективной, чем физические упражнения и хендлинг в уменьшении негативных эффектов СИ (Grippe et al., 2014; Cirulli et al., 2010). Тревожное поведение крыс в ОП и ПКЛ, у которых СИ в течение трех месяцев сочетали с физическими упражнениями (бег в колесе), проявлялось слабее, чем у крыс с СИ без физических упражнений. Последние частично восстанавливали уровни BDNF и NGF в гиппокампе, которые уменьшались под влиянием СИ (Okudan, Belviranli, 2017). В еще одной работе исследовали влияние разных условий размещения животных на тревожное и депрессивно-подобное поведение под влиянием ингибитора обратного захвата серотонина, сертралина (Yildirim et al., 2016). Особенностью работы является то, что размещение крыс в разных по размеру клетках и в разных количествах рассматривалось авторами как условие СИ (по одной крысе в клетке), стандартное размещение (по 4 крысы в клетке) и условие обогащенной среды (12 крыс в клетке). Другими словами, под ОС понималось не увеличение и разнообразие предметов обстановки, а увеличение возможностей социальных контактов и взаимодействия за счет увеличения числа животных. Через 6 нед у крыс разных групп исследовали тревожное и депрессивно-подобное поведение, а еще через неделю проводили те же тесты, но под влиянием сертралина. Оказалось, что разное размещение животных влияло на уровень депрессивно-подобного поведения, но не изменяло уровень тревожного поведения. Сертралин уменьшал уровень депрессивно-подобного поведения у крыс, прожи-

вавших в ОС и в стандартных условиях, но не в условиях социальной изоляции (Yildirim et al., 2016). Более того, крысы группы СИ пили больше сахарозы в ТПС, а сертралин еще больше усиливал у них питье сахарозы, что говорит об антидепрессивном эффекте сертралина и таком же поведении изолированных крыс (Yildirim et al., 2016). А. Мора-Галегос и Дж. Форнагуера (Mora-Callegos, Fornaguera, 2019) исследовали влияние СИ, ОС и у контрольных животных в течение одного месяца, начиная с 21-го дня жизни, на тревожное поведение в ОП и ПКЛ. Животные, содержащиеся в ОС, проявляли более низкий уровень тревожности по сравнению с другими группами крыс. В зрелом возрасте условия содержания животных изменяли на противоположные и тестировали повторно в ОП. Поведение при новых условиях содержания соответствовало больше этим новым условиям, т.е. крысы группы ОС, ранее содержавшиеся в СИ, теперь стали больше проявлять эффекты ОС, нежели эффекты СИ (Mora-Callegos, Fornaguera, 2019). Совместное применение хендлинга (в данном контексте, как о приучении к рукам для снятия тревожности, но не как domestication) и ОС, и хендлинга и СИ оказывало противоположное влияние на одиночные эффекты ОС и СИ в ПКЛ и ОП (Pritchard et al., 2013). Так, начиная с 21-го дня до зрелого возраста СИ усиливала уровень тревожности по времени, проводимого крысами в открытых рукавах лабиринта; ОС с того же времени и до того же возраста уменьшала тревожность крыс. Прибавление же к условиям ОС коротких эпизодов ежедневного хендлинга в течение четырех дней увеличивало уровень тревожности у крыс группы ОС и маргинально уменьшало его у крыс группы СИ (Pritchard et al., 2013). Справедливости ради надо сказать, что ОС не всегда вызывала анксиолитические эффекты (Mileva, Bielajew, 2015; Yildirim et al., 2012), а в ряде случаев приводила даже к увеличению тревожности (Pietropaolo et al., 2006). В наших опытах (Павлова и др. 2021) у контрольных крыс ОС не оказывала существенного влияния на уровень тревожности, но вызывала слабое увеличение двигательной активности и исследовательского поведения. У самцов ЛПС-групп указанных изменений под влиянием ОС не наблюдалось, а у самок в открытом поле неожиданно увеличивался уровень тревожности. Похоже, что ОС подействовала на самок ЛПС-группы как стрессирующий

фактор, сходный с эффектом СИ. В большинстве работ по исследованию влияний ОС на поведение животные помещались в обогащенную обстановку для постоянного проживания, в нашей же работе крысы пребывали в ОС только по 20 мин и через день, что по-видимому, дало более слабый эффект, и влияние на тревожность не выявилось даже у контрольных групп. Тем не менее воздействие все же проявилось, поскольку у животных всех групп, содержащихся в ОС, вес был больше, чем у крыс в стандартных условиях, что, возможно, было связано с увеличением мышечной массы. Положительное влияние на негативные последствия СИ оказывает ресоциализация животных, но не на все отрицательные действия СИ. Особенно стойкой оказывается агрессивность, вызванная СИ, хотя дефицит социального общения под влиянием ресоциализации возвращается к нормальному уровню (Tulogdi et al., 2014).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эксперименты на животных показывают, что социальная изоляция является сильным стрессором, а интенсивность его влияния зависит от многих факторов, особенно от продолжительности изоляции и периода жизни, в течение которого она действует. Наиболее чувствительным к социальной изоляции является ранний подростковый период, когда еще не завершено формирование основных структур и функций, включая те, которые имеют прямое отношение к системе стресса, иммунным и нейровоспалительным реакциям, гормонам, нейротрансмиттерам, внутриклеточным биохимическим процессам. Социальное общение и взаимодействие между сверстниками способствуют развитию нормального онтогенеза и адекватного поведения в зрелом возрасте, а отсутствие такого взаимодействия помимо abortивного развития соответствующих структур и функций приводит к абнормальному поведению, которое в своих крайних формах проявляется в виде тревожно-депрессивных расстройств, агрессивности, потери памяти и других психических отклонений. Но и в зрелом возрасте СИ оказывает отрицательные последствия, а в старческом возрасте просто укорачивает жизнь.

Развитие тревожно-депрессивных расстройств под влиянием социальной изоляции мало чем отличается от подобных рас-

стройств, вызываемых другими стрессами (Григорьян и др., 2014). Рассогласование начинается с нарушения работы ГГНС. Конкретно, на уровне этой системы происходит усиление синтеза и выброса ГВК, АКТГ, кортикостерона и ослабление обратной отрицательной связи от влияния кортикостерона на нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Вместе с этим в мозге запускается нейровоспалительный процесс, связанный с усиленным образованием и гиперфункцией провоспалительных цитокинов, IL-1, IL-6, TNF α и других молекул. Цитокины стимулируют образование хинолиновой кислоты из триптофана. Вместе с реактивными формами азота и кислорода хинолиновая кислота способствует развитию окислительного стресса. Окислительный стресс ведет к дисрегуляции антиокислительных ферментов — цитозольной медноцинковой супероксидной дисмутаза CuZnSOD и митохондриальной марганцево-супероксидной дисмутаза (MnSOD), оба фермента катализируют переход супероксидного аниона (O_2^-) в кислород и перекись водорода (H_2O_2). Последние теряют токсичность благодаря активности ферментов каталазы (КАТ) и глутатионовой пероксидазы (GPx). Увеличение уровня КОРТ во время хронического стресса уменьшает активность антиокислительных ферментов в мозге крыс. Одновременно увеличивается внеклеточное высвобождение глутамата, ослабляется его обратный захват и резко усиливается активность НМДА-рецепторов. В конечном счете все это приводит к развитию токсического перевозбуждения, апоптозу, демиелинизации и гибели клеток. Свою лепту в развитие патологического процесса вносит также нитрозирующий стресс. Оверэкспрессия оксида азота NO в результате повышенной активности ядерной nNOS и индуцируемой iNOS синтаз в период стресса вызывает повышенную активность глутаматных рецепторов. Дополнительно, селективная активация микроглии под влиянием хронического стресса ведет к высвобождению высоких концентраций оксида азота, провоцируя нитрозирующий стресс. Параллельно происходит уменьшение количества и снижение функции трофических факторов, и прежде всего BDNF. Вместе с недостаточной нейротрофической функцией факторов роста существенно ослабляется нейрогенез. Дефицит BDNF и ослабленный нейрогенез облегчают гибель клеток гиппокампа. При этом вызываются

типические пластические перестройки в виде уменьшения выраженности шипикового аппарата, длины, ветвления и выраженности дендритного дерева и уменьшения объема гиппокампа.

Под влиянием социальной изоляции обнаруживаются существенные половые различия в поведении и биохимических маркерах. Они обусловлены неоднозначной сенситизацией нейровоспалительной системы в ответ на ранний (первичный) стресс у самцов и самок. После стресса у самцов усиливается активация микроглии *in vivo* и потенцируются реакции микроглии *ex vivo* на повторный стресс. У самок микроглия не приводит к эффекту сенситизации. Есть предположение, что иммунная система самок может выполнять функцию буфера для смягчения реакций на повторный стресс через активацию противовоспалительных путей. Важную роль в половых различиях под влиянием социальной изоляции играют половые гормоны и возраст, во время которого осуществляется СИ. Комбинирование социальной изоляции с другими стрессами приводит как к усилению, так и ослаблению влияния одного стресса на другой. Эти различия в действии совместных стрессов объясняются особенностями вида и линий животных, влиянием стрессов на разные звенья патогенеза тревожно-депрессивных расстройств или на одни и те же звенья, но противоположным образом.

Факторы, которые позволяют смягчать отрицательные последствия социальной изоляции и влияние других стрессов, следуют из целостной функциональной системы организации поведения (Григорьян, 2005). Поскольку в основе тревожно-депрессивных расстройств лежит дисрегуляция этой системы, центральным звеном которой является аппарат памяти, то коррекция поведения (памяти), а следовательно, и минимизация расстройств достигаются нормализацией работы функциональной системы. Для этого необходимы: во-первых, достаточный приток информации из внешнего мира с помощью обогащения окружающей среды разными стимулами и предметами, во-вторых, усиление мотивированности поведения животного благодаря исследовательской активности (новизна), игрового поведения (социальные контакты) и других форм социального взаимодействия. Немаловажное значение имеет двигательная активность животного. Действия

не только поддерживают тонус организма на высоком уровне, но и способствуют решению задач, приводящих к полезному приспособительному результату и положительным эмоциям. В опытах на животных для обеспечения двигательной активности используют физические тренировки (бег в колесе, плавание и др.), всевозможные предметы в клетках (лесенки, картонные коробки и т.д.), облегчающие и мотивирующие движения. В работе мы привели несколько примеров смягчающих влияний некоторых из перечисленных факторов на негативные эффекты социальной изоляции.

В заключение хотелось бы отметить, что мы еще мало знаем, как стрессы разной природы, особенно в раннем возрасте, действуют на нормально развивающиеся структуры и функции мозга, модифицируют и трансформируют их работу в патологические процессы разной направленности — от тревожно-депрессивных расстройств, шизофрении, аутизма, до болезни Альцгеймера и Паркинсона. Хотя в целом во всех этих случаях затрагиваются одни и те же механизмы, есть причины, которые направляют эти механизмы на развитие конкретных и специфических патологий. Среди этих причин тип стресса, видимо, играет не последнюю роль. В частности, лишение материнского ухода ведет к нарушению таких поведенческих реакций (латентное торможение, предымпульсное торможение), которые типичны для проявления у больных шизофренией. Депрессия, агрессивность, болезнь Альцгеймера больше ассоциируются с влиянием социальной изоляции. Известно, что в основе патогенеза многих заболеваний, вызванных ранним стрессом, лежат нарушение нормальной работы ГНС и развитие нейровоспалительного процесса. Многокрасочная картина этого процесса, с участием десятков провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, вместе со специфическими особенностями работы иммунной, гормональной, нейрохимической и других систем в каждом конкретном случае, обеспечивают канализацию патологического процесса в специфическое заболевание. Настоящее время — это время кропотливого сбора информации о специфике конкретной патологии взрослого организма, навязанной ранним стрессом, и серьезные аналитические исследования полученного материала. Мы пока еще только в начале этого пути, но можно надеяться, что будущие исследования да-

дут ответы на многие вопросы, которые сегодня пока еще остаются вопросами.

Работа поддержана грантом РФФИ (проект ЭКСПАНСИЯ № 20-115-50032).

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number № 20-115-50032.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Григорьян Г.А. Память и депрессии. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005. 56 (4): 556–570.
- Григорьян Г.А., Гуляева Н.В. Моделирование депрессии на животных: поведение как основа методологии, критериев оценки и классификации. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015. 65 (6): 643–660.
- Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В. Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов и нейротрофических факторов в генезе депрессивных расстройств. Успехи физ. наук. 2014. 44 (2): 3–20.
- Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Наркевич В.Б., Наплекова П.Л., Кудрин В.С. Уровень моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс, находившихся в социальной изоляции в течение двух и трех месяцев. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. 168 (11): 540–545.
- Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Зайченко М.И., Григорьян Г.А. Влияние социальной изоляции и обогащенной среды на тревожно-депрессивное поведение крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. 71(5): 690–709.
- Agrawal P., Kao D., Chung P., Looger L. L. The neuropeptide drosulfakinin regulates social isolation-induced aggression in *Drosophila*. Exp. Biol. 2020. 223 (Pt 2): jeb207407.
- Alshammari T.K., Alghamdi H., Alkhader L.F., Alqahhtani Q., Alrasheed N.M., Yacoub H., Alnaem N., AlNakiyah M., Alshammari M.A. Analysis of the molecular and behavioral effects of acute social isolation on rats. Behav. Brain Res. 2020. 377: 112–191.
- Alshammari T.K., Alghamdi H., Green T.A., Niazy A., Alkahdar L., Alrasheed N., Alhosaini K., Alswayyed M., Elango R., Laezza F., Alshammari M.A., Yacoub H. Assessing the role of toll-like receptor in isolated, standard and enriched housing conditions. PloS One. 2019. 14 (10): e0222818.
- Amiri S., Haj-Mirzaian A., Rahimi-Balaei M., Razmi A., Kordjazy N., Shirzadian A., Ejtemaei Mehr S., Sianati H., Dehpour A.R. Co-occurrence of anxiety and depressive-like behaviors following adolescent social isolation in male mice; possible role of nitrenergic system. Physiol. Behav. 2015. 145: 38–44.
- Arimoto T., Bing G. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase in the substantia nigra by lipopolysaccharide causes microglial activation and neurodegeneration. Neurobiol. Dis. 2003. 12: 35–45.
- Arranz L., Giménez-Llort L., De Castro N.M., Baeza I., De la Fuente M. [Social isolation during old age worsens cognitive, behavioral and immune impairment]. Rev. Esp. Geriatr. Gerontol. 2009. 44 (3): 137–142.
- Arzate-Mejía R.G., Lottenbach Z., Schindler V., Jawaid A., Mansuy I.M. Long-Term impact of social isolation and molecular underpinnings. Front. Genet. 2020. 11: 589–621.
- Barrientos R.M., Brunton P.J., Lenz K.M., Pyter L., Spencer S.J. Neuroimmunology of the female brain across the lifespan: Plasticity to psychopathology. Brain Behav. Immun. 2019. 79: 39–55.
- Bastos C.P., Pereira L.M., Ferreira-Vieira T.H., Drummond L.E., Massensini A.R., Moraes M.F., Pereira G.S. Object recognition memory deficit and depressive-like behavior caused by chronic ovariectomy can be transitorily recovered by the acute activation of hippocampal estrogen receptors. Psychoneuroendocrinology. 2015. 57: 14–25.
- Begni V., Sanson A., Pfeiffer N., Brandwein C., Inta D., Talbot S.R., Riva M.A., Gass P., Mallien A.S. Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. PloS One. 2020a. 15 (10): e0240439.
- Berry A., Bellisario V., Capoccia S., Tirassa P., Calza A., Alleva E., Cirulli F. Social deprivation stress is a triggering factor for the emergence of anxiety- and depression-like behaviours and leads to reduced brain BDNF levels in C57BL/6J mice. Psychoneuroendocrin. 2012. 37: 762–772.
- Bibancos T., Jardim D.L., Aneas I., Chiavegatto S. Social isolation and expression of serotonergic neurotransmission-related genes in several brain areas of male mice. Genes Brain Behav. 2007. 6 (6): 529–539.
- Boero G., Pisu M.G., Biggio F., Muredda L., Carta G., Banni S., Paci E., Follesa P., Concas A., Porcu P., Serra M. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. Neuropharmacology. 2018. 133: 242–253.
- Bourke C.H., Neigh G.N. Behavioral effects of chronic adolescent stress are sustained and sexually dimorphic. Horm. Behav. 2011. 60 (1): 112–20.
- Bowie A., O'Neill L.A. Oxidative stress and nuclear factor kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. Biochem. Pharmacol. 2000. 59: 13–23.
- Brenes J.C., Fornaguera J., Sequeira-Cordero A. Environmental enrichment and physical exercise attenuate the depressive-like effects induced by so-

- cial isolation stress in rats. *Front. Pharmacol.* 2020. 11: 804.
- Brenes J.C., Fornaguera J.* The effect of chronic fluoxetine on social isolation-induced changes on sucrose consumption, immobility behavior, and on serotonin and dopamine function in hippocampus and ventral striatum. *Behav. Brain Res.* 2009. 198: 199–205.
- Brenes J.C., Villagra O.R., Fornaguera J.* Factor analysis of Forced swimming test, sucrose preference test and open field test on enriched, social and isolated reared rats. *Behav. Brain Res.* 2006. 169 (1): 57–65.
- Butler T.R., Carter E., Weiner J.L.* Adolescent social isolation does not lead to persistent increases in anxiety-like behavior or ethanol intake in female long-evans rats. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2014. 38: 2199–2207.
- Carrier N., Kabbaj M.* Testosterone and imipramine have antidepressant effects in socially isolated male but not female rats. *Horm. Behav.* 2012. 61: 678–685.
- Caruso M.J., Kamens H.M., Cavigelli S.A.* Exposure to chronic variable social stress during adolescence alters affect-related behaviors and adrenocortical activity in adult male and female inbred mice. *Dev. Psychobiol.* 2017. 59 (6): 679–687.
- Cassina P., Peluffo H., Pehar M. et al.* Peroxynitrite triggers a phenotypic transformation in spinal cord astrocytes that induces motor neuron apoptosis. *J. Neurosci. Res.* 2002. 67: 21–29.
- Chang L.Y., Slot J.W., Geuze H.J., Crapo J.D.* Molecular immunocytochemistry of the CuZn superoxide dismutase in rat hepatocytes. *J. Cell Biol.* 1988. 107: 2169–2179.
- Chappell A.M., Carter E., McCool B.A., Weiner J.L.* Adolescent rearing conditions influence the relationship between initial anxiety-like behavior and ethanol drinking in male Long Evans rats. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013. 37 Suppl. 1. E394–403.
- Chelikani P., Fita I., Loewen P.C.* Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol. Life Sci.* 2004. 61: 192–208.
- Chen Y.W., Akad A., Aderogba R., Chowdhury T.G., Aoki C.* Dendrites of the dorsal and ventral hippocampal CA1 pyramidal neurons of singly housed female rats exhibit lamina-specific growths and retractions during adolescence that are responsive to pair housing. *Synapse.* 2018. 72 (7): e22034.
- Chmelova M., Balagova L., Marko M., Vrankova S., Cebova M., Jezova D., Riecanaky I., Hlavacova N.* Behavioral alterations induced by post-weaning isolation rearing of rats are accompanied by reduced VGF/BDNF/TrkB signaling in the hippocampus. *Neurochem. Int.* 2019. 104473.
- Cirulli F., Berry A., Bonsignore L.T., Capone F., D'Andrea I., Aloe L., Branchi I., Alleva E.* Early life influences on emotional reactivity: evidence that social enrichment has greater effects than handling on anxiety-like behaviors, neuroendocrine responses to stress and central BDNF levels. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. 34 (6): 808–820.
- Colaiana M., Schiavone S., Zotti M., Tucci P., Morgese M.G., Bäckdahl L., Holmdahl R., Krause K.H., Cuomo V., Trabace L.* Neuroendocrine profile in a rat model of psychosocial stress: relation to oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2013. 18: 1385–1399.
- Connelly L., Palacios-Callender M., Ameixa C., Moncada S., Hobbs A.J.* Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *J. Immunol.* 2001. 166: 3873–3881.
- Djordjevic J., Djordjevic A., Adzic M., Radojicic M.B.* Effects of chronic social isolation on Wistar rat behavior and brain plasticity markers. *Neuropsychobiol.* 2012. 66 (2): 112–119.
- Donovan M., Mackey C.S., Platt G.N., Rounds J., Brown A.N., Trickey D.J., Liu Y., Jones K.M., Wang Z.* Social isolation alters behavior, the gut-immune-brain axis, and neurochemical circuits in male and female prairie voles. *Neurobiol. Stress.* 2020. 13: 100278.
- Du Preez A., Law T., Onorato D., Lim Y.M., Eiben P., Musaelyan K., Egeland M., Hye A., Zunszain P.A., Thuret S., Pariante C.M., Fernandes C.* The type of stress matters: repeated injection and permanent social isolation stress in male mice have a differential effect on anxiety- and depressive-like behaviours, and associated biological alterations. *Transl. Psychiatry.* 2020a. 10 (1): 325.
- Du Preez A., Onorato D., Eiben I., Musaelyan K., Egeland M., Zunszain P.A., Fernandes C., Thuret S., Pariante C.M.* Chronic stress followed by social isolation promotes depressive-like behaviour, alters microglial and astrocyte biology and reduces hippocampal neurogenesis in male mice. *Brain Behav. Immun.* 2020b: S0889-1591(20)30126-4.
- Dunphy-Doherty F., O'Mahony S.M., Peterson V.L., O'Sullivan O., Crispie F., Cotter P.D., Wigmore P., King M.V., Cryan J.F., Fone K.C.F.* Post-weaning social isolation of rats leads to long-term disruption of the gut microbiota-immune-brain axis. *Brain Behav. Immun.* 2018. 261–273.
- Einon D.F., Morgan M.J.* A critical period for social isolation in the rat. *Dev. Psychobiol.* 1977. 10: 123–132.
- Evans J., Sun Y., McGregor A., Connor B.* Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology.* 2012. 63 (8): 1315–1326.
- Ferland C.L., Schrader L.A.* Cage mate separation in pair-housed male rats evokes an acute stress corticosterone response. *Neurosci. Lett.* 2011. 489: 154–158.

- Filipović D., Todorović N., Bernardi R.E., Gass P. Oxidative and nitrosative stress pathways in the brain of socially isolated adult male rats demonstrating depressive- and anxiety-like symptoms. *Brain Struct. Funct.* 2017. 222 (1): 1–20.
- Filipović D., Pajović S.B. Differential regulation of CuZnSOD expression in rat brain by acute and/or chronic stress. *Cell Mol. Neurobiol.* 2009. 29: 673–681.
- Frank M.G., Baratta M.V., Sprunger D.B., Watkins L.R., Maier S.F. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav. Immun.* 2007. 21 (1): 47–59.
- Fonken L.K., Frank M.G., Gaudet A.D., D'Angelo H.M., Daut R.A., Hampson E.C., Ayala M.T., Watkins L.R., Maier S.F. Neuroinflammatory priming to stress is differentially regulated in male and female rats. *Brain Behav. Immun.* 2018. 70: 257–267.
- Gandhi R., Hayley S., Gibb J., Merali Z., Anisman H. Influence of poly I:C on sickness behaviors, plasma cytokines, corticosterone and central monoamine activity: moderation by social stressors. *Brain Behav. Immun.* 2007. 21 (4): 477–89.
- Ge F., Yang H., Lu W., Shi H., Chen Q., Luo Y., Liu L., Yan J. Ovariectomy induces microglial cell activation and inflammatory response in rat prefrontal cortices to accelerate the chronic unpredictable stress-mediated anxiety and depression. *Biomed. Res. Int.* 2020. 2020: 3609758.
- Gibb J., Hayley S., Gandhi R., Poulter M.O., Anisman H. Synergistic and additive actions of a psychosocial stressor and endotoxin challenge: Circulating and brain cytokines, plasma corticosterone and behavioral changes in mice. *Brain Behav. Immun.* 2008. 22 (4): 573–589.
- Giustarini D., Rossi R., Milzani A., Colombo R., Dalle-Donne I. S-glutathionylation: from redox regulation of protein functions to human diseases. *J. Cell Mol. Med.* 2004. 8: 201–212.
- Goh J.Y., O'Sullivan S.E., Shortall S.E., Zordan N., Piccinini A.M., Potter H.G., Fone K.C.F., King M.V. Gestational poly (I: C) attenuates, not exacerbates, the behavioral, cytokine and mTOR changes caused by isolation rearing in a rat 'dual-hit' model for neurodevelopmental disorders. *Brain Behav. Immun.* 2020. 89: 100–117.
- Gong Y., Tong L., Yang R., Hu W., Xu X., Wang W., Wang P., Lu X., Gao M., Wu Y., Xu X., Zhang Y., Chen Z., Huang C. Dynamic changes in hippocampal microglia contribute to depressive-like behavior induced by early social isolation. *Neuropharmacology.* 2018. 135: 223–233.
- Gorlova A.V., Pavlov D.A., Zubkov E.A., Morozova A.Y., Inozemtsev A.N., Chekhonin V.P. Three-week isolation does not lead to depressive-like disorders in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. 165 (2): 181–183.
- Grippe A.J., Ihm E., Wardwell J., McNeal N., Scotti M.A., Moenk D.A., Chandler D.L., LaRocca M.A., Preihs K. The effects of environmental enrichment on depressive and anxiety-relevant behaviors in socially isolated prairie voles. *Psychosom. Med.* 2014. 76 (4): 277–284.
- Guarnieri L.O., Pereira-Caxeta A.R., Medeiros D.C., Aquino N.S.S., Szawka R.E., Mendes E.M.A., Moraes M.F.D., Pereira G.S. Pro-neurogenic effect of fluoxetine in the olfactory bulb is concomitant to improvements in social memory and depressive-like behavior of socially isolated mice. *Transl. Psychiatry.* 2020. 10 (1): 33.
- Guo M., Wu C.F., Liu W., Yang J.Y., Chen D. Sex difference in psychological behavior changes induced by long-term social isolation in mice. *Prog. Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry.* 2004. 28 (1): 115–121.
- Haj-Mirzaian A., Amiri S., Amini-Khoei H., Rahimi-Balaei M., Kordjazy N., Olson C.O., Rastegar M., Naserzadeh P., Marzban H., Dehpour A.R., Hosseini M.J., Samiei E., Mehr S.E. Attenuation of oxidative and nitrosative stress in cortical area associates with antidepressant-like effects of tropisetron in male mice following social isolation stress. *Brain Res. Bull.* 2016. 124: 150–63.
- Hall F.S. Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1998. 12 (1–2): 129–162.
- Hall F.S., Huang S., Fong G.F., Pert A.J. The effects of social isolation on the forced swim test in Fawn hooded and Wistar rats. *Neurosci. Methods.* 1998. 79 (1): 47–51.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. 1989. Oxford University Press. Oxford.
- Han X., Wang W., Xue X., Shao F., Li N. Brief social isolation in early adolescence affects reversal learning and forebrain BDNF expression in adult rats. *Brain Res. Bull.* 2011. 86 (3–4): 173–178.
- Heck A.L., Sheng J.A., Miller A.M., Stover S.A., Bales N.J., Tan S.M.L., Daniels R.M., Fleury T.K., Handa R.J. Social isolation alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity after chronic variable stress in male C57BL/6 mice. *Stress.* 2020. 23 (4): 457–465.
- Heck A.L., Handa R.J. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis' response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology.* 2019. 44 (1): 45–58.
- Heidbreder C.A., Weiss I.C., Domeney A.M., Pryce C., Homberg J., Hedou G., et al. Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience.* 2000. 100: 749–768.
- Holgate J.Y., Garcia H., Chatterjee S., Bartlett S.E. Social and environmental enrichment has different

- effects on ethanol and sucrose consumption in mice. *Brain Behav.* 2017. 7 (8): e00767.
- Holson R.R., Scallet A.C., Ali S.F., Sullivan P., Gough B. Adrenocortical, beta-endorphin and behavioral responses to graded stressors in differentially reared rats. *Physiol. Behav.* 1988. 42: 125–130.
- Hong S., Flashner B., Chiu M., ver Hoeve E., Luz S., Bhatnagar S. Social isolation in adolescence alters behaviors in the forced swim and sucrose preference tests in female but not in male rats. *Physiol. Behav.* 2012. 105 (2): 269–275.
- Howes S.R., Dalley J.W., Morrison C.H., Robbins T.W., Everitt B.J. Leftward shift in the acquisition of cocaine self-administration in isolation-reared rats: relationship to extracellular levels of dopamine, serotonin and glutamate in the nucleus accumbens and amygdala-striatal FOS expression. *Psychopharmacology.* 2000. 151: 55–63.
- Huang Q., Zhou Y., Liu L.Y. Effect of post-weaning isolation on anxiety- and depressive-like behaviors of C57BL/6J mice. *Exp. Brain Res.* 2017. 235 (9): 2893–2899.
- Huang H., Wang L., Cao M., Marshall C., Gao J., Xiao N., Hu G., Xiao M. Isolation housing exacerbates alzheimer's disease-like pathophysiology in aged APP/PS1 Mice. In: *J Neuropsychopharmacol.* 2015. 18 (7): pyu116.
- Jahng J.W., Yoo S.B., Ryu V., Lee J.H. Hyperphagia and depression-like behavior by adolescence social isolation in female rats. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2012. 30, 47–53.
- Ibi D., Takuma K., Koike H., Mizoguchi H., Tsuritani K., Kuwahara Y., Kamei H., Nagai T., Yoneda Y., Nabeshima T., Yamada K.J. Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. *Neurochem.* 2008. 105 (3): 921–932.
- Ieraci A., Mallei A., Popoli M. Social isolation stress induces anxious-depressive-like behavior and alterations of neuroplasticity-related genes in adult male mice. *Neural. Plast.* 2016: 6212983.
- Karkhanis A.N., Alexander N.J., McCool B.A., Weiner J.L., Jones S.R. Chronic social isolation during adolescence augments catecholamine response to acute ethanol in the basolateral amygdala. *Synapse.* 2015. 69 (8): 385–395.
- Karkhanis A.N., Locke J.L., McCool B.A., Weiner J.L., Jones S.R. Social isolation rearing increases nucleus accumbens dopamine and norepinephrine responses to acute ethanol in adulthood. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2014. 38: 2770–2779.
- Khayum M.A., Moraga-Amaro R., Buwalda B., Koole M., den Boer J.A., Dierckx R.A.J.O., Doorduyn J., de Vries E.F.J. Ovariectomy-induced depressive-like behavior and brain glucose metabolism changes in female rats are not affected by chronic mild stress. *Psychoneuroendocrin.* 2020. 115: 104610.
- Krupina N.A., Shirenova S.D., Khlebnikova N.N. Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex. *Brain Sci.* 2020. 10 (11): 799.
- Kuleshkaya N., Rauvala H., Voikar V. Evaluation of social and physical enrichment in modulation of behavioural phenotype in C57BL/6J female mice. *PLoS One.* 2011. 6 (9): e24755.
- Kumari A., Singh P., Baghel M.S., Thakur M.K. Social isolation mediated anxiety like behavior is associated with enhanced expression and regulation of BDNF in the female mouse brain. *Physiol. Behav.* 2016. 158: 34–42.
- Li H., Xia N. The role of oxidative stress in cardiovascular disease caused by social isolation and loneliness. *Redox. Biol.* 2020. 101585.
- Lieberwirth C., Liu Y., Jia X., Wang Z. Social isolation impairs adult neurogenesis in the limbic system and alters behaviors in female prairie voles. *Horm. Behav.* 2012. 62 (4): 357–366.
- Liu N., Wang Y., An A.Y., Banker C., Qian Y.H., O'Donnell J.M. Single housing-induced effects on cognitive impairment and depression-like behavior in male and female mice involve neuroplasticity-related signaling. *Eur. J. Neurosci.* 2020. 52 (1): 2694–2704.
- Lu L., Bao G., Chen H., Xia P., Fan X., Zhang J., et al. Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments. *Exp. Neurol.* 2003. 183: 600–609.
- Lukkes J.L., Engelman G.H., Zelin N.S., Hale M.W., Lowry C.A. Post-weaning social isolation of female rats, anxiety-related behavior, and serotonergic systems. *Brain Res.* 2012. 1443: 1–17.
- Lukkes J.L., Summers C.H., Scholl J.L., Renner K.J., Forster G.L. Early life social isolation alters corticotropin-releasing factor responses in adult rats. *Neuroscience.* 2009. 158: 845–855.
- Maes M., Mihaylova I., Bosmans E. Not in the mind of neurasthenic lazybones but in the cell nucleus: patients with chronic fatigue syndrome have increased production of nuclear factor kappa beta. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2007. 28: 456–462.
- Madrigal J.L.M., Garcí'a-Bueno B., Caso J.R. Pérez-Nievas B.G., Leza J.C. et al. Stress-induced oxidative changes in brain. *CNS Neurol. Disord. Drug-Targets.* 2006. 5: 561–568.
- Medendorp W.E., Petersen E.D., Pal A., Wagner L.M., Myers A.R., Hochgeschwender U., Jenrow K.A. Altered behavior in mice socially isolated during adolescence corresponds with immature dendritic spine morphology and impaired plasticity in the prefrontal cortex. *Front. Behav. Neurosci.* 2018. 12: 87.
- Meng Q., Li N., Han X., Shao F., Wang W. Effects of adolescent social isolation on the expression of

- brain-derived neurotrophic factors in the fore-brain. *Eur. J. Pharmacol.* 2011. 650 (1): 229–232.
- Meyer M., Schreck R., Baeuerle P. AH2O2 and antioxidants have opposite effects on activation of NF-kappa B and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor. *EMBO J.* 1993. 12: 2005–2015.
- Mileva G.R., Rooke J., Ismail N., Bielajew C. Corticosterone and immune cytokine characterization following environmental manipulation in female WKY rats. *Behav. Brain Res.* 2017. 316: 197–204.
- Mileva G.R., Bielajew C. Environmental manipulation affects depressive-like behaviours in female Wistar-Kyoto rats. *Behav Brain Res.* 2015. 293: 208–216.
- Miura H., Shirokawa T., Isobe K., Ozaki N. Shifting the balance of brain tryptophan metabolism elicited by isolation housing and systemic administration of lipopolysaccharide in mice *Stress.* 2009. 12 (3): 206–14.
- Miura H., Qiao H., Ohta T. Attenuating effects of the isolated rearing condition on increased brain serotonin and dopamine turnover elicited by novelty stress. *Brain Res.* 2002. 926 (1–2): 10–17.
- Mohale D.S., Chandewar A.V. Effect of social isolation on oxidative stress and transaminase level. *Asian journal of biomedical and pharmaceutical sciences* 2012. 2 (15): 41–44.
- Mora-Gallegos A., Fornaguera J. The effects of environmental enrichment and social isolation and their reversion on anxiety and fear conditioning. *Behav. Processes.* 2019. 158: 59–69.
- Nishinaka T., Kinoshita M., Nakamoto K., Tokuyama S. Sex differences in depression-like behavior after nerve injury are associated with differential changes in brain-derived neurotrophic factor levels in mice subjected to early life stress. *Neurosci. Lett.* 2015. 592: 32–36.
- O'Keefe L.M., Doran S.J., Mwilambwe-Tshilobo L., Conti L.H., Venna V.R., McCullough L.D. Social isolation after stroke leads to depressive-like behavior and decreased BDNF levels in mice. *Behav Brain Res.* 2014. 260: 162–70.
- Okudan N., Belviranlı M. Long-term voluntary exercise prevents post-weaning social isolation-induced cognitive impairment in rats. *Neuroscience.* 2017. 60: 1–8.
- Painsipp E., Köfer M.J., Sinner F., Holzer P. Prolonged depression-like behavior caused by immune challenge: influence of mouse strain and social environment. *PLoS One.* 2011. 6 (6): e20719.
- Panksepp J. The ontogeny of play in rats. *Dev. Psychobiol.* 1981. 14: 327–332.
- Park H.S., Kim T.W., Park S.S., Lee S.J.J. Swimming exercise ameliorates mood disorder and memory impairment by enhancing neurogenesis, serotonin expression, and inhibiting apoptosis in social isolation rats during adolescence. *Exerc. Rehabil.* 2020. 16 (2): 132–140.
- Parker V.M.A. The socially isolated rat as a model of anxiety. *Neuropharmacology.* 1986. 25: 663–664.
- Peterman J.L., White J.D., Calcagno A., Hagen C., Quiring M., Paulhus K., Gurney T., Eimerbrink M.J., Curtis M., Boehm G.W., Chumley M.J. Prolonged isolation stress accelerates the onset of Alzheimer's disease-related pathology in 5xFAD mice despite running wheels and environmental enrichment. *Behav. Brain Res.* 2020. 379: 112366.
- Pietropaolo S., Singer P., Feldon J., Yee B.K. The post-weaning social isolation in C57BL/6 mice: preferential vulnerability in the male sex. *Psychopharmacology.* 2008. 197: 613–628.
- Pietropaolo S., Feldon J., Alleca E., Cirulli F., Yee B.K. The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. *Behav. Neurosci.* 2006. 4: 787–803.
- Pisu M.G., Garau A., Boero G., Biggio F., Pibiri V., Dore R., Locci V., Paci E., Porcu P., Serra M. Sex differences in the outcome of juvenile social isolation on HPA axis function in rats. *Neuroscience.* 2016. 320: 172–82.
- Powell S.B., Geyer M.A., Preece M.A., Pitcher L.K., Reynolds G.P., Swerdlow N.R. Dopamine depletion of the nucleus accumbens reverses isolation-induced deficits in prepulse inhibition in rats. *Neuroscience.* 2003. 119: 233–240.
- Pritchard L.M., Van Kempen T.A., Zimmerberg B. Behavioral effects of repeated handling differ in rats reared in social isolation and environmental enrichment. *Neurosci. Lett.* 2013. 536: 47–51.
- Ramírez L.A., Pérez-Padilla E.A., García-Oscos F., Salgado H., Atzori M., Pineda J.C. A new theory of depression based on the serotonin/kynurenine relationship and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biomedica.* 2018. 38 (3): 437–450.
- Ramos-Ortolaza D.L., Doreste-Mendez R.J., Alvarado-Torres J.K., Torres-Reveron A. Ovarian hormones modify anxiety behavior and glucocorticoid receptors after chronic social isolation stress. *Behav. Brain Res.* 2017. 328: 115–122.
- Ren Q.G., Gong W.G., Wang Y.J., Zhou Q.D., Zhang Z.J. Citalopram attenuates tau hyperphosphorylation and spatial memory deficit induced by social isolation rearing in middle-aged rats *J Mol Neurosci.* 2015. 56 (1): 145–153.
- Ridnour L.A., Thomas D.D., Mancardi D., Espey M.G., Miranda K.M., Paolocci N., Feelisch M., Fukuto J., Wink D.A. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biol. Chem.* 2004. 385: 1–10.
- Rivera-Irizarry J.K., Skelly M.J., Pleil K.E. Social isolation stress in adolescence, but not adulthood, produces hypersocial behavior in adult male and

- female C57BL/6J Mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2020. 14: 129.
- Roeckner A.R., Bowling A., Butler T.R. Chronic social instability increases anxiety-like behavior and ethanol preference in male Long Evans rats. *Physiol. Behav.* 2017. 73: 179–187.
- Santarelli S., Zimmermann C., Kalideris G., Lesuis S.L., Arloth J., Uribe A., Dournes C., Balsevich G., Hartmann J., Masana M., Binder E.B., Spengler D., Schmidt M.V. An adverse early life environment can enhance stress resilience in adulthood. *Psychoneuroendocrin.* 2017. 78: 213–221.
- Scala F., Nenov M.N., Crofton E.J., Singh A.K., Foluruno O., Zhang Y., Chesson B.C., Wildburger N.C., James T.F., Alshammari M.A., Alshammari T.K., Elfrink H., Grassi C., Kasper J.M., Smith A.E., Hommel J.D., Lichti C.F., Rudra J.S., D'Ascenzo M., Green T.A., Laezza F. Environmental enrichment and social isolation mediate neuroplasticity of medium spiny neurons through the GSK3 pathway. *Cell Rep.* 2018. 23 (2): 555–567.
- Scaccianoce S., Del Bianco P., Paolone G., Caprioli D., Modafferi A.M., Nencini P., Badiani A. Social isolation selectively reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor without altering plasma corticosterone. *Behav. Brain Res.* 2006. 68: 323–325.
- Schrijver N.C., Bahr N.I., Weiss I.C., Würbel H. Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002. 73 (1): 209–224.
- Serra M., Sanna E., Mostallino M.C., Biggio G. Social isolation stress and neuroactive steroids. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007. 17: 1–11.
- Sequeira-Cordero A., Salas-Bastos A., Fornaguera J., Brenes J.C. Behavioural characterisation of chronic unpredictable stress based on ethologically relevant paradigms in rats. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 17403.
- Shao Y., Yan G., Xuan Y., Peng H., Huang Q.J., Wu R., Xu H. Chronic social isolation decreases glutamate and glutamine levels and induces oxidative stress in the rat hippocampus. *Behav. Brain Res.* 2015. 282: 201–208.
- Shao F., Han X., Shao S., Wang W. Adolescent social isolation influences cognitive function in adult rats. *Neural Regen. Res.* 2013. 8 (11): 1025–1030.
- Skelly M.J., Chappell A.E., Carter E., Weiner J.L. Adolescent social isolation increases anxiety-like behavior and ethanol intake and impairs fear extinction in adulthood: Possible role of disrupted noradrenergic signaling. *Neuropharmacology* 2015. 97: 149–159.
- Spasojevic N., Gavrilovic L., Varagic V.V., Dronjak S. Effects of chronic diazepam treatments on behavior on individually housed rats. *Arch. Biol. Sci.* 2007. 59: 113–117.
- Spiers J.G., Chen H-J.C., Sernia C., Lavidis N.A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front. Neurosci.* 2015. 8: 456.
- Stevenson J.R., McMahon E.K., Boner W., Haussmann M.F. Oxytocin administration prevents cellular aging caused by social isolation. *Psychoneuroendocrin.* 2019. 103: 52–60.
- Takatsu-Coleman A.L., Patti C.L., Zanin K.A., Zager A., Carvalho R.C., Borçoi A.R., Ceccon L.M., Berro L.F., Tufik S., Andersen M.L., Frussa-Filho R.J. Short-term social isolation induces depressive-like behaviour and reinstates the retrieval of an aversive task: mood-congruent memory in male mice? *Psychiatry Neurosci.* 2013. 38 (4): 259–268.
- Thorsell A., Slawecki C.J., El Khoury A., Mathe A.A., Ehlers C.L. The effects of social isolation on neuropeptide Y levels, exploratory and anxiety related behaviors in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006. 83: 28–34.
- Todorović N., Filipović D. The antidepressant- and anxiolytic-like effects of fluoxetine and clozapine in chronically isolated rats involve inhibition of hippocampal TNF- α . *Pharmacol Biochem. Behav.* 2017. 163: 57–65.
- Todorovic' N., Bos'kovic' M., Filipovic' D. Fluoxetine failed to prevent isolation-induced changes of glutathione-dependent defense in rat hippocampus. *Physical Chemistry.* 2014. 12th International conference on fundamental and applied aspects of Physical Chemistry. 2014. 3: 1121–1124.
- Tulogdi A., Tóth M., Barsvári B., Biró L., Mikics E., Haller J. Effects of resocialization on post-weaning social isolation-induced abnormal aggression and social deficits in rats. *Dev Psychobiol.* 2014. 56 (1): 49–57.
- Vesce S., Rossi D., Brambilla L., Volterra A. Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. 82: 57–71.
- Viana Borges J., Souza de Freitas B., Antoniazzi V., de Souza Dos Santos C., Vedovelli K., Naziaseno Pires V., Paludo L., Martins de Lima M.N., Bromberg E. Social isolation and social support at adulthood affect epigenetic mechanisms, brain-derived neurotrophic factor levels and behavior of chronically stressed rats. *Behav. Brain Res.* 2019. 366: 36–44.
- Vieira P.R., Garcia L.P., Maciel E.L.N. [The increase in domestic violence during the social isolation: what does it reveals?]. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2020. 22; 23: e200033.
- Villa A., Vegeto E., Poletti A., Maggi A. Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration. *Endocrin. Rev.* 2016. 37 (4): 372–402.
- Võikar V., Polus A., Vasar E., Rauvala H. Long-term individual housing in C57BL/6J and DBA/2

- mice: assessment of behavioral consequences. *Genes Brain Behav.* 2005. 4 (4): 240–52.
- Walker D.M., Cunningham A.M., Gregory J.K., Nestler E.J. Long-term behavioral effects of post-weaning social isolation in males and females. *Front. Behav. Neurosci.* 2019. 13: 66.
- Wallace D.L., Han M.-H., Graham D.L., Green T.A., Vialou V., Iñiguez S.D., Cao J.L., Kirk A., Chakravarty S., Kumar A., Krishnan V., Neve R.L., Cooper D.C., Bolaños C.A., Barrot M., McClung C.A., Nestler E.J. CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nat. Neurosci.* (2009) 12: 200–209.
- Wang B., Wu Q., Lei L., Sun H., Michael N., Zhang X., Wang Y., Zhang Y., Ge B., Wu X., Wang Y., Xin Y., Zhao J., Li S. Long-term social isolation inhibits autophagy activation, induces postsynaptic dysfunctions and impairs spatial memory. *Exp Neurol.* 2019. 311: 213–224.
- Wang H.T., Huang F.L., Hu Z.L., Zhang W.J., Qiao X.Q., Huang Y.Q., Dai R.P., Li F., Li C.Q. Early-life social isolation-induced depressive-like behavior in rats results in microglial activation and neuronal histone methylation that are mitigated by minocycline. *Neurotox. Res.* 2017. 31 (4): 505–520.
- Weintraub A., Singaravelu J., Bhatnagar S. Enduring and sex-specific effects of adolescent social isolation in rats on adult stress reactivity. *Brain Res.* 2010. 1343: 83–92.
- Weiss I.C., Pryce C.R., Jongen-Rêlo A.L., Nanz-Bahr N.I., Feldon J. Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. *J. Behav. Brain Res.* 2004. 152 (2): 279–295.
- Whitaker L.R., Degoulet M., Morikawa H. Social deprivation enhances VTA synaptic plasticity and drug-induced contextual learning. *Neuron* 2013. 77 (2): 335–345.
- Wolffgramm J., Heyne A. Social behavior, dominance, and social deprivation of rats determine drug choice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991. 38 (2): 389–399.
- Wright I.K., Upton N., Marsden C.A. Resocialisation of isolation-reared rats does not alter their anxiogenic profile on the elevated X-maze model of anxiety. *Physiol. Behav.* 1991. 50: 1129–1132.
- Yildirim E., Erol K., Ulupinar E. Effects of sertraline on behavioral alterations caused by environmental enrichment and social isolation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012. 101 (2): 278–87.
- Zafir A., Banu N. Induction of oxidative stress by restraint stress and corticosterone treatments in rats. *Indian J. Biochem. Biophys.* 2009. 46: 53–58.
- Zhang Y., Zu X., Luo W., Yang H., Luo G., Zhang M., Tang S. Social isolation produces anxiety-like behaviors and changes PSD-95 levels in the forebrain. *Neurosci. Lett.* 2012. 514: 27–30.
- Zlatkovic' J., Todorovic' N., Bos'kovic' M., Pajovic' S.B., Demajo M., Filipovic' D. Different susceptibility of prefrontal cortex and hippocampus to oxidative stress following chronic social isolation stress. *Mol. Cell. Biochem.* 2014. 393: 43–57.
- Zlatkovic' J., Filipovic' D. Bax and B-cell-lymphoma 2 mediate proapoptotic signaling following chronic isolation stress in rat brain. *Neuroscience.* 2012. 223: 238–245.
- Zorzo C., Méndez-López M., Méndez M., Arias J.L. Adult social isolation leads to anxiety and spatial memory impairment: Brain activity pattern of COx and c-Fos. *Behav. Brain Res.* 2019. 365: 170.

INFLUENCE OF SOCIAL ISOLATION ON DEVELOPMENT OF ANXIOUS AND DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIOR IN EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS

G. A. Grigoryan^{a, #}, I. V. Pavlova^a, and M. I. Zaichenko^a

^a Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia

[#]e-mail: grigorygrigoryan@hotmail.com

In the current review a role of social isolation in development of anxious and depressive-like behavior in rodents is described. There was shown an involvement of several factors in the effects of social isolation such as duration of isolation, age, sex, animal line characteristics, the behavioral model, and type of the equipment used, etc. The molecular-cellular mechanisms of development of the anxious and depressive-like behavior under the influence of social isolation and a role in these mechanisms of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, oxidative and nitrosative stress, neuroinflammation, BDNF, neurogenesis, synaptic plasticity and monoamines are considered. The data about sex differences in the effects of social isolation, an interaction with other types of stress and a role of the enriched environment and other factors in buffering the negative consequences of social isolation are also discussed in the paper.

Keywords: social isolation, anxious and depressive-like behavior, stress, open field, elevated plus maze, sucrose preference test, forced swimming

ОБЗОРЫ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 612.82+612.84

*Посвящается Vivien Casagrande, которая впервые соединила вместе
осколки данных о третьем проводящем канале*

ПРОВОДЯЩИЕ КАНАЛЫ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. ТРЕТИЙ КАНАЛ

© 2021 г. Н. С. Меркульева^{1,*}

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: mer-natalia@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.02.2021 г.

После доработки 26.04.2021 г.

Принята к публикации 26.04.2021 г.

Зрительные проводящие пути высших млекопитающих состоят из трех основных каналов: X, Y и W — у хищных — и магно-, парво- и кониоцеллюлярный — у приматов; нейроны в составе каналов различаются по площади сомы, величине дендритного ветвления, толщине аксона, что определяет характерные свойства их рецептивных полей. Анализу структурно-функциональной организации первых двух: X/парво и Y/магно — посвящено значительное число экспериментальных и теоретических исследований, а также информативных обзоров и монографий; при этом особенностям организации третьего (W/конио) проводящего канала длительное время уделяли гораздо меньше внимания, а его масштабное исследование начато относительно недавно. Цель данной работы — сравнительный анализ имеющихся фактов о структуре и функциях третьего проводящего канала в ряду млекопитающих отрядов *Carnivora* (Хищные) и *Primates* (Приматы).

Ключевые слова: зрительные проводящие каналы, кониоцеллюлярная система, X/Y/W-нейроны, эволюция зрения

DOI: 10.31857/S004446772106006X

Согласно доминирующей точке зрения (тем не менее принятой не всеми (см. Kaplan, 2008)), зрительные проводящие пути высших млекопитающих состоят из нескольких каналов, основными из которых являются: X, Y и W — у хищных; парвоцеллюлярный (или мелкоклеточный, лат. *parvus* — мелкий), магноцеллюлярный (или крупноклеточный, лат. *magnus* — крупный) и кониоцеллюлярный (или пылевидноклеточный, греч. *konis* — пыль) — у приматов (сокращенно магно-, парво- и конио-каналы). Анализу структурно-функциональной организации первых двух каналов посвящено значительное число экспериментальных и теоретических исследований, в том числе, информативных обзоров и монографий (Подвигин и др., 1986; Lennie, 1980; Livingstone, Hubel, 1988; Van Essen et al., 1992; Merigan, Maunsell, 1993; Callaway, 2005; Nassi, Callaway, 2009; Ghodrati et al., 2017), однако особенности организации и вклад в зрительное восприятие третьего (W/конио) проводящего канала до сих пор по

большой части мало изучены (Martin, Solomon, 2018; Rima, Schmid, 2000). Целью обзора является попытка объединения имеющихся данных по структуре и функциям третьего проводящего канала у двух отрядов млекопитающих: *Carnivora* (Хищные) и *Primates* (Приматы); в отдельных случаях будут приведены данные по отряду *Scandentia* (Тупайи).

*Ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало
третьему проводящему каналу*

Все проводящие зрительные каналы берут начало от ганглиозных клеток сетчатки разных типов; исторические основы их классификации были освещены ранее (Меркульева, 2019)¹. Первое, что нужно знать о третьем проводящем канале: ганглиозные клетки сет-

¹ Наши представления о систематике ганглиозных клеток сетчатки стремительно меняются; например, анализ транскриптома сетчатки мыши позволил классифицировать 40 подтипов (Rheume et al., 2018).

чатки, дающие ему начало, представляют собой сборную группу (Rowe, Dreher, 1982; Xu et al., 2001); об этом свидетельствуют даже самые ранние работы (Stone, Hoffmann, 1972). В фундаментальном исследовании Н. Kolb и соавт. (1981) в сетчатке домашней кошки (*Felis catus*)² было описано не менее 15 разных типов ганглиозных клеток, предположительно эквивалентных функциональной группе W-нейронов; впоследствии эти подтипы были охарактеризованы морфологически как γ-, δ-, ε-, ζ-, η-, θ-, ι-, κ-, λ-нейроны (Boycott, Wässle, 1974; Leventhal et al., 1980; Berson et al., 1998; Berson et al., 1999; Isayama et al., 1999; Isayama et al., 2000). У приматов (*Macaca sp.*) выявлено не менее 6–8 типов ганглиозных клеток, проецирующихся в дорзальное ядро наружного колленчатого тела (НКТ) – НКТд и не относящихся к *parasol*- и *midget*-нейронам, организующим проекции в составе магно- и парво-каналов (Polyak, 1936; Dacey, Packer, 2003; Dacey et al., 2003). Процентное количество ганглиозных клеток третьего канала отрядоспецифично: у хищных (домашней кошки, иберийской дикой кошки (*Felis silvestris tartessia*) и морской выдры (*Enhydra lutris*)) оно составляет 40–60% от общей популяции ганглиозных клеток сетчатки (Fukuda, Stone, 1974; Wilson et al., 1976; Stone et al., 1979; Stanford et al., 1983; Mass, Supin, 1987; Williams et al., 1993; Wässle, 2004), у приматов: макак-резус (*Macaca mulatta*), яванский макак (*Macaca fascicularis*) – около 10% (de Monasterio, Gouras, 1975; Schiller, Malpeli, 1977; Perry et al., 1984; Weller, Kaas, 1989). Участие большинства ганглиозных нейронов сетчатки в восприятии конкретных признаков зрительного объекта зачастую далеко от понимания (Kolb et al., 1981; Isayama et al., 2000; Dacey, Packer, 2003; Crook et al., 2008; Gollisch, Meister, 2010; Masland, 2012).

Исторически сложилось так, что при описании ретинального источника третьего проводящего канала у хищных речь идет о некоей общей группе ганглиозных клеток сетчатки – W. И наоборот, у приматов рассматривают главным образом особую группу ганглиозных клеток: малые 2-ярусные (*small bistratified*)

нейроны³, отличительная особенность которых – 2 яруса дендритов, во внутренней и в наружной частях внутреннего плексиформного слоя сетчатки; эти нейроны обнаружены у многих видов: обыкновенной игрунки (*Calithrix jacchus*), бурого черноголового капуцина (*Cebus apella*), свиноголового макака (*Macaca nemestrina*), яванского макака, макаки-резуса, человека (*Homo sapiens*) (Famiglietti, 1987; Dacey, 1993; Ghosh, Grünert, 1999; Silveira et al., 1999). Лишь в единичных работах на хищных: кошке и хорьке (*Mustela putorius furo*) – используется сходная терминология (Isayama et al., 2000; Isayama et al., 2009). Возможная причина тому – длительное время доминировавшее авторитетное мнение о том, что у кошки нет малых 2-ярусных нейронов, которые полагались характерной чертой сетчатки приматов (Boycott, Wässle, 1974). При этом на сегодняшний день 2-ярусность ветвления дендритов ганглиозных клеток сетчатки кошки отмечается у θ-, ζ- и η-типов нейронов (Isayama et al., 2000); у хорька – θ- и ι-клеток (Isayama et al., 2009). Скорее всего, 2-ярусные ганглиозные нейроны тоже представляют собой неоднородную группу. Поэтому, описывая ганглиозные клетки сетчатки третьего проводящего канала, я буду в большинстве случаев представлять данные по W-клеткам – для хищных и по малым 2-ярусным – для приматов; в исключительных случаях будет дано описание 2-ярусных нейронов сетчатки хищных и особых подтипов W-клеток (γ, δ, ε, ζ, η, θ, ι, κ, λ) у хищных или приматов.

Если давать лишь общее представление о свойствах этой популяции, то W/малые 2-ярусные нейроны характеризуются мелкой сомой, крупным дендритным древом, тонкими аксонами и особым типом клеточного ответа, получившего название *sluggish* (вялый) (Cleland, Levick, 1974a; Fukuda, Stone, 1974; Wilson et al., 1976; Stanford et al., 1983; Fukuda et al., 1984; Stanford, Sherman, 1984; Dacey, 1993). Размер сомы 2-ярусных нейронов составляет 18–20 мкм у человека и 15–17 мкм – у свиноголового макака; диаметр их дендритного древа варьирует от 50 мкм в центре до 400 мкм на дальней периферии (Dacey, 1993). У бурого черноголового капуцина размер сомы 2-ярусных нейронов составляет 7–12 мкм, диаметр

² Латинское название животного будет дано лишь один раз – при первом упоминании; впоследствии будет использовано русское название. Если в первоисточнике отсутствует полное название вида (например, указано лишь “macaque”), то в латинском названии будет лишь указание на род.

³ Существует точка зрения, что малые 2-ярусные нейроны соответствуют “shrub” клеткам, описанным S. Polyak (Dacey, 1993) (классификация S. Polyak была представлена ранее (Меркульева, 2019)).

дендритного дерева — 25 мкм в фовеальной части и 200–250 мкм на периферии (Silveira et al., 1999). Сравнение данных по размеру сомы клеток и их дендритного дерева у человека и макака-резуса показало значительное сходство (Watanabe, Rodieck, 1989). У хорька усредненный по сетчатке размер сомы 2-ярусных нейронов составляет 12–17 мкм; диаметр дендритного дерева — 183–304 мкм (Isayama et al., 2009). У кошки средний размер сомы W-нейронов составляет 8–18 мкм (Boycott, Wässle, 1974; Fukuda et al., 1984), размер 2-ярусных нейронов (данные работ (Famiglietti, 1987; Isayama et al., 2000)) — 10–21 мкм. Диаметр дендритного дерева W-нейронов кошки составляет 180–800 мкм (Boycott, Wässle, 1974); диаметр дендритного дерева 2-ярусных нейронов: 70–150 мкм — в фовеальной части и до 700 мкм — на периферии (Famiglietti, 1987; Isayama et al., 2000). Эти факты опровергают старую точку зрения об отсутствии приращения диаметра дендритного дерева ганглиозных нейронов W-типа при удалении от центра сетчатки к периферии (Cleland, Levick, 1974a; Boycott, Wässle, 1974).

Характерной особенностью малых 2-ярусных нейронов приматов является наличие возбуждающих входов от коротковолновых (S) колбочек, что определяет их цветоопponentность “blue-ON/yellow-OFF” типа (Dacey, Lee, 1994; Ghosh, Grünert, 1999). Отмечу, что некоторые ночные приматы: толстохвостный галаго (*Galago crassicaudatus*), галаго Гарнетта (*Otolemur garnettii*), совиная обезьянка (*Aotus trivirgatus*) — лишены S-колбочек, что, в частности, показано с использованием специфических антител (108B или SWS) (Wikler, Rakic, 1990; Jacobs et al., 1996; Martin, Grünert, 1999), однако базовые свойства их малых 2-ярусных нейронов сходны с таковыми у дневных приматов (Pietersen et al., 2014). Более того, есть данные в пользу существования входов от S-колбочек и к некоторым ганглиозным клеткам сетчатки кошки (Cleland, Levick, 1974b; Rowe, Palmer, 1995; Guenther, Zrenner, 1993).

Скорость проведения нервного импульса аксонами W- и 2-ярусных ганглиозных нейронов ниже, чем у X/Midget- и Y/Parasol-нейронов (Stone et al., 1979; Casagrande, 1994), и составляет у кошки 3–15 м/с (по сравнению с 35–45 м/с — у Y-клеток, и 20–25 м/с — у X-клеток) (Fukada, 1971; Stone, Hoffmann, 1972; Berson, 1987), у приматов (макак-резус) — 11.5 м/с (по сравнению с 22.1 ± 8.6 м/с — у Parasol-

нейронов, и 12.9 ± 5.3 м/с — у Midget-нейронов) (Schiller, Malpeli, 1977). Это, в частности, отражается в большей задержке в обработке информации от коротковолновых колбочек (порядка 10–30 мс), выявленной у разных видов приматов (обыкновенной игрунки, макака-резуса, человека) (Cottaris, De Valois, 1998; Smithson, Mollon, 2004; Pietersen et al., 2014).

Ганглиозные клетки третьего типа характеризуются особым типом клеточного ответа — *sluggish*: отвечают на предъявление зрительных стимулов с большой задержкой и имеют небольшую частоту спайков (Cleland, Levick, 1974a; Wilson, Stone, 1975; Stanford, 1987; Usrey, Reid, 2000); вкупе с мелким размером сомы это затрудняет регистрацию потенциалов *in vivo* (Xu et al., 2005) и является еще одной причиной менее значительного прогресса в изучении этих клеток по сравнению с нейронами, дающими начало X/парво- и Y/магно-каналам.

Как было сказано выше, ганглиозные клетки, дающие начало третьему проводящему каналу, гетерогенны; при этом, несмотря на многообразие морфотипов, функциональная классификация не столь полна. Выделено не менее 7 функциональных типов таких нейронов (см. информативный обзор Troy, Shou, 2002), но наиболее изученными являются четыре. У кошки выделяют два основных класса W-нейронов: тонические (W1) и фазические (W2) (Fukuda, Stone, 1974; Stone, Keens, 1980). Сомы фазических W-нейронов, диаметр их аксонов, а также скорость проведения по нему импульса меньше таковых у тонических W-нейронов, которые по этим параметрам более сходны с X-клетками (Berson, 1987; Stanford, 1987; Rowe, Palmer, 1995). Среди W-нейронов отмечены особые подгруппы: среди фазических — “on/off”-клетки (возбуждаются как при усилении, так и при ослаблении освещенности) — в исследовании (Berson et al., 1998) описаны как ζ -клетки — и дирекционально-селективные нейроны (клеточный ответ прирастает при появлении движущегося объекта в пределах локальной (менее 6 град.) области рецептивного поля); среди тонических — цветокодирующие нейроны и клетки, подавляемые контрастом (“*suppressed-by-contrast cells*”): амплитудная модуляция ответа у этих клеток снижается при повышении контраста предъявляемого стимула (Hoffmann, 1973; Fukuda et al., 1984; Berson, 1987; Stanford, 1987; Rowe, Cox, 1993; Rowe, Palmer, 1995). В сетчатке приматов,

среди ганглиозных нейронов, не относящихся к магно- и парво-каналам, также выявлены дирекционально-селективные нейроны и “on/off”-клетки (de Monasterio, Gouras, 1975); на основании анализа морфологии последних (сетчатка свиногохвостого макака) высказано предположение об их принадлежности к 2-ярусным ганглиозным нейронам (Dacey, 1993).

В любом случае, представление о третьем проводящем канале как об однородной системе неверно. При этом полноценный анализ имеющихся данных затруднен, в частности, отсутствием информации о конкретном описываемом в работе типе ганглиозных нейронов (не обобщенного типа W, но одного из того множества, что задокументированы Н. Kolb et al. (1981), Т. Isayama et al. (2000, 2009) и пр. Параллельно с этим описывается все больше новых типов ганглиозных клеток сетчатки; например, на сегодня у приматов охарактеризовано не менее 12 таких типов, проецирующихся в НКТд (Dacey et al., 2003; Crook et al., 2008; Szmajda et al., 2008; Percival et al., 2014), у хищных также обнаруживаются новые морфотипы, относящиеся к группе W-нейронов (Berson et al., 1998, 1999; Isayama et al., 2000, 2009). Что касается филогенетического аспекта, то в работах Т. Isayama и соавт. (2000, 2009), например, проводят параллель между одним из типов 2-ярусных нейронов (1-клетками) хищных и 2-ярусными дирекционально-селективными ганглиозными нейронами дикого кролика (*Oryctolagus cuniculus*) (Famiglietti, 1992; Yang, Masland, 1992; Vaney, 1994), а общее сходство между W-нейронами сетчатки кошки и 2-ярусными ганглиозными нейронами сетчатки кролика и низших позвоночных отмечено еще в ранних работах (Hoffmann, 1973). Эти данные позволяют предполагать филогенетическую древность ганглиозных клеток сетчатки, организующих третий проводящий канал.

Проекция ганглиозных клеток сетчатки, дающих начало третьему проводящему каналу

Проекция ганглиозных клеток сетчатки, дающих начало третьему каналу, широко распространяется по мезэнцефалическим и диэнцефалическим структурам. В пределах НКТд у кошки аксоны W-нейронов оканчиваются в вентральных мелкоклеточных слоях С (C_n) (Wilson et al., 1976; Stone et al., 1979; Itoh et al., 1982; Sur, Sherman, 1982), избегая слоев А и

А1 (Fukuda, Stone, 1974). У приматов, в зависимости от таксономического положения животного, аксоны 2-ярусных ганглиозных нейронов оканчиваются или во вставочных (*intercalated*, I) и кониоцеллюлярных (*konio-cellular*, K) слоях — у представителей полуобезьян (группа *Prosimian* или *Strepsirrhini*), или также в поверхностных (*superficial*, S) слоях — у настоящих обезьян (группа *Simian* или *Anthropoidea*) (Itoh et al., 1982; Lachica, Casagrande, 1993; Feig, Harting, 1994; Casagrande, 1994; Martin et al., 1997; Hendry, Reid, 2000; Szmajda et al., 2008; Baldwin, Krubitzer, 2018). Широкое разнообразие паттернов ламинации НКТд у приматов (Casagrande et al., 2007; Eiber et al., 2018) отражается и в особенностях структуры этих слоев. В целом для полуобезьян характерно 2 обособленных К-слоя, состоящих из мелких клеток, вместо отдельных мелких клеток, расположенных между магно- и парво-слоями — у настоящих обезьян (Turner et al., 2020). Клетки К-слоев составляют 7–9% от общего числа нейронов НКТд приматов, т.е. не уступают клеткам магноцеллюлярных (М) слоев (Casagrande, 1994). У хищных W-нейроны также проецируются в специфическое для этого отряда подразделение комплекса ядер НКТ — медиальное интерламинарное ядро (Stone et al., 1979; Itoh et al., 1981; Rowe, Dreher, 1982; Berson et al., 1999), где эти проекции составляют 50–65% от общего ретинального входа (Rowe, Dreher, 1982).

Проекция ганглиозных нейронов сетчатки третьего канала обнаруживают также и в комплексе заднелатеральных (LP) ядер и подушки — у хищных (Leventhal et al., 1980; Mason, 1981; Itoh et al., 1982) и собственно ядер подушки — у приматов (Cowey et al., 1994). У кошки большинство проекций терминируется на границе подушки и латерального LP-ядра (LPI) (Leventhal et al., 1980; Mason, 1981); интересно, что в этой же области LPI-ядра обнаружили особую популяцию клеток, отличную от окружения, получающих прямые колликулярные входы (Abramson, Chalupa, 1985). Наши данные о постнатальном развитии паттерна распределения фермента ацетилхолинэстеразы в комплексе ядер LP тоже указывают на возможную связь между этой частью LPI-ядра и колликулярными проекциями (Меркульева и др., 2015, 2020). Возможно, эта зона ответственна за интеграцию между ретинальными и колликулярными входами на диэнцефалическом уровне.

У приматов (яванский макак, макак-резус, макак-крабоед (*Macaca irus*), свинохвостый макак, обыкновенная игрунка) наибольший объем ретинальных афферентов получает медиальное ядро нижней части подушки (Itaya, Van Hoesen, 1983; Nakagawa, Tanaka, 1984; Cowey et al., 1994; O'Brien et al., 2001; Warner et al., 2010); при этом лишь в единичных работах есть строгое указание на источник этого входа: мелкие нейроны сетчатки третьего канала (Cowey et al., 1994; Warner et al., 2010). Существует предположение, что у приматов нейронные взаимодействия ганглиозных нейронов третьего канала, К-слоев НКТд и нижней части подушки являют собой единый информационный континуум (Huo et al., 2019).

Одним из основных приемников входов от ганглиозных нейронов третьего канала являются передние холмики, что показано у кошки (Hoffmann, 1973; Cleland, Levick, 1974a; Fukuda, Stone, 1974; Wässle, 1982; Berson, 1987; Chen et al., 1996), где они составляют около 90% от общего ретинального входа в эту структуру (Stone et al., 1979), и приматов. У хищных W-нейроны S_n -слоев НКТд — основные геникулятные клетки, получающие прямые колликулярные входы (Anderson et al., 2009). Мощные колликулярные проекции к S- и К-слоям НКТд показаны и у приматов: макака-резус, яванского макака, беличьей обезьянки (*Saimiri sciureus*), совиной обезьянки, толстохвостого галаго (Schiller, Malpeli, 1977; Harting et al., 1978, 1991; Benevento, Yoshida, 1981; Perry, Cowey, 1984; Stepniewska et al., 2000). Данные о доминировании ретинальных входов третьего проводящего канала в передние холмики стали подтверждением предположения их филогенетической древности, высказанного U. Mitzdorf и W. Singer (1977): у низших позвоночных, не имеющих НКТ, основным приемником ретинальных афферентов являются передние холмики; в дальнейшем этот тренд значительно сохраняется для W-нейронов, частично — для Y-нейронов и отсутствует для X-нейронов, что позволяет разложить их в своеобразный филогенетический ряд “W-Y-X”. Если говорить о геникулятном уровне проводящих каналов, то у той же кошки колликулярное влияние испытывает большее число нейронов S_n -слоев (ок. 68%), чем нейронов А-слоев (44%), и большее число нейронов W-типа (61%), чем X- и Y-типов (21%) (Xue et al., 1994). Предположение об эволюционной древности канала

передачи информации в системе “W-нейроны $S_{\text{парв}}$ -слоев НКТд” также высказывалось D. Raczkowski и A. Rosenquist (Raczkowski, Rosenquist, 1980).

И у кошки, и у приматов (макак-резус, яванский макак) волокна ганглиозных нейронов W-типа (ε-тип — у кошки, γ-тип — у приматов) также обнаружены в ядрах добавочной оптической системы (дорзальное терминальное, латеральное терминальное, медиальное терминальное (Farmer, Rodieck, 1982; Telkes et al., 2000)) и комплексе претектума (Ballas et al., 1981; Perry, Cowey, 1984; Koontz et al., 1985; Leventhal et al., 1985).

Популяция нейронов с морфологией W-типа (γ- и ε-типы) у кошки проецируется в комплекс супрахиазматических ядер (вентральное, дорзальное, латеральное ядра) (Koontz et al., 1985; Chen et al., 1996; Murakami et al., 1989; Pu, 1999); эти ретинальные входы являются доминирующими. У приматов проекции из сетчатки в супрахиазматические ядра также известны, однако источником данных проекций по большей части являются так называемые “внутренне-фоточувствительные ганглиозные клетки сетчатки” (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*), синтезирующие меланопсин и организующие циркадную систему (см. Do, Yau, 2010; Schmidt et al., 2011). Описание таких клеток у кошки обнаружено мной лишь в единичной работе: в ней выявлены ганглиозные клетки сетчатки, иммунопозитивные к меланопсину; размер сомы этих малочисленных клеток составлял 12–18 мкм² (Semo et al., 2005), что соответствует характеристике W-нейронов.

Еще один центр, получающий значительный вход от нейронов W-типа у кошек — вентральное ядро НКТ (НКТв) (Hughes, Ater, 1977; Mize, Horner, 1984; Leventhal et al., 1985; Chen et al., 1996). Согласно некоторым данным, W-нейроны — единственный тип ретинальных клеток, связывающийся с этим ядром (Spear et al., 1977; Mize, Horner, 1984; Leventhal et al., 1985; Nakamura, Itoh, 2004). У приматов аналогом этого ядра полагают прегеникулярное ядро (Hassler, 1966; Conley et al., 1984; Cowey et al., 2001); это ядро также получает входы от W-подобных нейронов сетчатки (Cowey et al., 2001).

Основной корковой мишенью ганглиозных нейронов третьего проводящего канала является первичная зрительная кора (области V1 и V2 — у приматов, поля 17 и 18 — у хищ-

ных), в которой терминали геникулокорковых аксонов обнаружены: у кошки — в слоях I, III и V (LeVay, Gilbert, 1976; Leventhal, 1979; Kawano, 1998; Anderson et al., 2009), у приматов (сенегальский галаго (*Galago senegalensis*), совиная обезьянка, беличья обезьянка, яванский макак и многие другие (см. ниже)) — в слоях I и III, полностью избегая нижний этаж коры (Fitzpatrick et al., 1983; Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Casagrande, 1994; Ding, Casagrande, 1997; Casagrande et al., 2007). У кошки широкое распределение волокон W-клеток показано в области 19 (Updyke, 1975; Hollander, Vanegas, 1977; Dreher et al., 1980; Kawano, 1998), областях 20a, 20b, 21a и областях, расположенных на дне и стенках латеральной супрасильвиевой борозды (LS): PMLS, PLLS, VLS (Raczkowski, Rosenquist, 1980; Kawano, 1998; Anderson et al., 2009). У приматов известны прямые проекции интерламинарных нейронов НКТд, относящихся к третьему проводящему каналу, в область V3 (Yukie, Iwai, 1981; Beck, Kaas, 1998), V4 (Lysakowski et al., 1988; Sincich et al., 2004), медиальную височную (MT) область (Boyd, Matsubara, 1999; Rodman et al., 2001; Sincich et al., 2004), нижневисочную область (Hernández-González et al., 1994).

Молекулярные маркеры третьего проводящего канала

На сегодняшний день молекулярными маркерами третьего проводящего канала принято считать Ca^{2+} -связывающий белок кальбиндин-28kDa и α -субъединицу кальмодулин-зависимой протеинкиназы II типа (CamKII α). Иммунопозитивные к кальбиндину нейроны обнаружены в S- и K-слоях НКТд многих приматов, в том числе: яванского макака (Yan et al., 1996; Rodman et al., 2001), макака-резус (Rodman et al., 2001), буюго черноголового капуцина (Soares et al., 2001), рыжебрюхого прыгуна (*Callicebus moloch*) (Baldwin, Krubitzer, 2018), обыкновенной игрунки (Goodchild, Martin, 1998), толстохвостого галаго (Diamond et al., 1993; Johnson, Casagrande, 1995), малайской тупайи (*Tupaia belangeri*) (Diamond et al., 1993). Иммунопозитивные к CamKII α нейроны были выявлены в S- и K-слоях НКТд у приматов (*Macaca sp.*) (Hendry, Yoshioka, 1994), что впоследствии подтвердили в ходе оптогенетического исследования с использованием праймера к CamKII α (Klein et al., 2016). При этом

у кошки в слоях C_n специфического мечения кальбиндином или CamKII α , отличного от прочих слоев, не показано.

Несмотря на различия в распределении кальбиндин-иммунопозитивных нейронов в НКТд, в передних холмиках оно имеет значительное сходство у представителей разных отрядов. Как у хищных (кошка, хорек) (Mize et al., 1992; Mize, 1996, 1999; Behan et al., 2002), так и у приматов (бурый черноголовый капуцин) (Soares et al., 2001) иммунопозитивные нейроны выявлены в верхнем сером слое, относящемся к третьему проводящему каналу. Интересно, что у восточной серой белки (*Sciurus carolinensis*) — грызуна с высокоспециализированным зрением — иммунопозитивные к кальбиндину нейроны также выявлены в верхнем сером слое передних холмиков (и в слое 3 НКТд, содержащем W-нейроны) (Felch, Van Hooser, 2012).

Функциональные свойства третьего проводящего канала

Цветовосприятие. У обезьян как Нового, так и Старого Света третий проводящий канал получает вход от S-колбочек через малые 2-ярусные ганглиозные клетки сетчатки (Dacey, Lee, 1994; Martin et al., 1997). Более того, неоднократно показано ветвление аксонов нейронов конио-слоев НКТд в пределах центров так называемых “цитохромоксидазных блоков” — областей слоев II–III первичной зрительной коры с высоким уровнем экспрессии дыхательного фермента цитохромоксидазы (ЦО), полагающихся связанными с цветовосприятием (Horton, 1984; Hubel, 1986; Livingstone, Hubel, 1988; Tootell et al., 1988). ЦО-блоки выявлены у значительного числа приматов: сенегальского галаго (Horton, 1984; Condo, Casagrande, 1990; Lachica, Casagrande, 1992); толстохвостого галаго (Horton, 1984; Condo, Casagrande, 1990; Lachica, Casagrande, 1992; DeBruyn et al., 1993); галаго Гарнетта (Rockoff et al., 2014); толстохвостого лемура (*Cheirogaleus medius*) (Preuss, Kaas, 1996); обыкновенной игрунки (Valverde, Salzmann et al., 2012); беличьей обезьянки (Horton, 1984); совиной обезьянки (Horton, 1984; Tootell et al., 1985; Ding, Casagrande, 1997); буюго черноголового капуцина (Hess, Edwards, 1987); макака-резус (Horton, 1984; Hendry et al., 1990; Yabuta, Callaway, 1998); яванского макака (Horton, 1984; Tootell et al., 1988; Hendry et al., 1990; Lachica et al., 1992);

медвежьего макака (*Macaca arctoides*) (Tootell et al., 1988); свиноговостого макака (Tootell et al., 1988); индийского макака (*Macaca radiata*) (Tootell et al., 1988); ассамского макака (*Macaca assamensis*) (Tootell et al., 1988); гвинейского павиана (*Papio papio*) (Horton, 1984); человека (Horton, 1984; Wong-Riley et al., 1993). Механизм выделения цветового сигнала на основании информации от коротковолновых колбочек полагается наиболее древним в ряду млекопитающих (Martin, Lee, 2014; Neitz, Neitz, 2017).

Следует обратить внимание на то, что ЦО-блобы выявлены не только у приматов с дневным зрением, но и у ночных приматов: сенегальского галаго, толстохвостого галаго, галаго Гарнетта, толстохвостого лемура, совиной обезьянки; а также — у кошки (Murphy et al., 1995) и хорька (Rockland, 1985). Таким образом, об участии ЦО-блобов и третьего проводящего канала в механизмах цветовосприятия можно с уверенностью говорить относительно дневных приматов; что касается ночных животных со слабо развитым цветовым зрением, то обсуждаемые структуры, возможно, принимают участие в пока не известных базовых механизмах зрения (Wikler, Rakic, 1990; Jacobs et al., 1996). Термин “базовые” в данном контексте выбран, в частности, на основании данных о том, что первые приматы были ночными животными и напоминали современных галаго, зрительные функции которых, например, пространственное разрешение, более напоминают таковые у кошки, нежели у дневных приматов (DeBruyn et al., 1993).

При этом полностью отвести участие третьего проводящего канала у хищных в цветовом зрении нельзя, поскольку данные о S(ML)-цветооппонентности (т.е. opponентности между коротковолновыми (S) колбочками и единым типом колбочек с более длинноволновым спектром (ML)) на уровне ретинальных (Cleland, Levick, 1974b; Rowe, Palmer, 1995; Guenther, Zrenner, 1993) и геникулятных нейронов кошки существуют. Например, в слоях C_{π} выявлены цветооппонентные нейроны (Daw, Pearlman, 1970; Pearlman, Daw, 1970; Wilson et al., 1976; Buzás et al., 2013), в дальнейшем *blue-ON*-нейроны, сходные по характеристикам с соответствующими нейронами K-слоев приматов, в том числе — более крупным (в 2.7 раза), относительно ахроматических геникулятных нейронов, размером рецептивных полей (Buzás

et al., 2013). Важно, что у приматов и на ретинальном, и на геникулятном уровнях размер рецептивных полей *blue-ON*-нейронов больше таковых у нейронов магно- и парво-каналов на сходную величину: в 1.5–3.0 раза (Solomon et al., 2005; Tailby et al., 2008; Buzás et al., 2013).

Восприятие движения. И у хищных, и у приматов показано участие третьего проводящего канала в восприятии движения. В частности, М.Н. Rowe и L.A. Palmer (1995) выявили у 76% ганглиозных нейронов сетчатки W-типа кошки способность восприятия движущихся и вспыхивающих стимулов. У обыкновенной игрушки один из типов геникулятных K-нейронов — K-on/off-клетки — характеризуются коротким нелинейным клеточным ответом, что позволило предположить, что они играют роль Y-нейронов, т.е. ответственны за процессинг информации о движении (Eiber et al., 2018). Этот тип клеток сходен с особым типом фазических W-нейронов, обнаруженных у кошки как в сетчатке (см. выше), так и в C_{π} -слоях НКТд (Cleland et al., 1976; Wilson et al., 1976; Sur, Sherman, 1982), полагающихся детекторами локального движения.

При этом показаны прямые проекции геникулятных нейронов W/K-типа в области анализа движений: поле PMLS — у кошки (Raczkowski, Rosenquist, 1980; Kawano, 1998), где выявлена популяция нейронов с клеточными ответами, сходными с геникулятными нейронами W-типа (Di Stefano et al., 1985), и в область MT — у приматов (макак-резус, яванский макак, обыкновенная игрушка, совиная обезьянка) (Stepniewska et al., 1999; Sincich et al., 2004; Nassi, Callaway, 2006; Mundinano et al., 2019). Второй дисинаптический путь от ганглиозных клеток третьего типа к области MT — через медиальное ядро нижней подушки — выявлен у совиной обезьянки, беличьей обезьянки, макака-резус (Lin, Kaas, 1980; Cusick et al., 1993; Gray et al., 1999; Adams et al., 2000). В элегантном исследовании С.Е. Warner и соавт. (2010) были впервые визуализированы все этапы этих путей. Возможно, выявленные проекции K-слоев в область MT у приматов могут лежать в основе особых механизмов быстрого восприятия человеком информации о движущихся стимулах, находящихся вне компетенции магно-канала (Cropper, Derrington, 1996; Morand et al., 2000).

Отмечу также, что показаны прямые проекции стриарных нейронов, локализованных

в ЦО-блоках, в области коры, ответственные за анализ движений: PMLS у кошки (Boyd, Matsubara, 1999) и МТ — приматов (Boyd, Casagrande, 1999). Области PMLS и МТ полагаются относящимися не к W/конио-каналу, но к Y/магно (Livingstone, Hubel, 1988; Merigan, Maunsell, 1993), но, во-первых, взаимосвязь ЦО-блоков и W/конио-канала подтверждена неоднократно (см. выше), во-вторых, возможно, что на уровне областей PMLS и МТ происходит конвергенция информационных потоков W/конио- и Y/магно-каналов, отвечающих за восприятие разных аспектов движения.

Периферическое зрение. Некоторые факты позволяют полагать участие третьего проводящего канала в механизмах периферического зрения. Например, латентный период ответа ганглиозных клеток этого канала у обыкновенной игрунки короче в области представительства периферии поля зрения (Pietersen et al., 2014). А процентная численность малых 2-ярусных ганглиозных клеток у свиногохвостого макака выше в периферической сетчатке (6–10%), по сравнению с центром (около 1%) (Dacey, 1993). При этом S-колбочки *per se* у видов с цветовым зрением (обыкновенная игрунка, бурый черноголовый капуцин, свиногохвостый макак) сконцентрированы в фовеальной части сетчатки (Martin, Grünert, 1999; Silveira et al., 1999); у кошки — наоборот, большее число W-нейронов отмечено в периферической части сетчатки (Fukuda, Stone, 1974). Интересно, что сравнение клеточных ответов цветооппонентных нейронов НКТд в области представительства центра и периферии поля зрения у яванского макака показало значительное сходство; единственным явным отличием стало предпочтение периферическими нейронами более высоких временных частот стимуляции (Solomon et al., 2005).

Контроль саккадической супрессии. Существование циклических связей между конио(W)-клетками НКТд, слоями I и V первичной зрительной коры и поверхностным серым слоем передних холмиков позволило предположить участие третьего проводящего канала в контроле саккадической супрессии (подавления зрительного восприятия во время саккад) у кошки и приматов (Casagrande, 1994; Xue et al., 1994; Anderson et al., 2009). Эти же факты позволяют предположить, что определенная популяция мелких нейронов K- и S-слоев НКТд приматов может являться

аналогом S_{Π} -слоев у хищных, поскольку W(K)-нейроны НКТд получают ретинотопически организованные колликулярные входы как минимум у 19 видов млекопитающих разных отрядов: приматов (макак-резус, белый обезьянка, совиная обезьянка, толстохвостый галаго); тупайя (обыкновенная тупайя (*Tupaia glis*)); хищных (кошка, хорек, норка⁴, енот (*Procyon sp.*)); зайцеобразных (дикий кролик); грызунов (восточная серая белка, восточный бурундук (*Tamias striatus*), тринадцатиполосный суслик (*Citellus tridecemlineatus*), крыса, мышь, хомяк, морская свинка (*Cavia porcellus*)); сумчатых (виргинский опоссум (*Didelphis virginiana*)) (Niimi et al., 1970; Torrealba et al., 1981; Harting et al., 1991; Felch, Van Hooser, 2012).

О взаимодействии третьего проводящего канала с глазодвигательной системой также свидетельствуют, во-первых, данные по совпадению входов от передних холмиков и парабигеминального ядра (являющегося элементом системы захвата изображения (Cui, Malpeli, 2003; Ma et al., 2013)) к мелким нейронам W-типа, локализованным в S_{Π} -слоях НКТд кошки (Graybiel, 1978), K- и S-слоях НКТд обыкновенной тупайи (Hashikawa et al., 1986) и толстохвостого и сенегальского галаго (Harting et al., 1986; Diamond et al., 1992). Во-вторых, обозначенные выше проекции ганглиозных нейронов W-типа к ядрам добавочной оптической системы и комплексу ядер претектума, передним холмикам и НКТв, принимающим участие в глазодвигательных задачах, в том числе, рефлекторной стабилизации изображений на сетчатке при движении головы (Spear et al., 1977; Farmer, Rodieck, 1982; Livingston, Fedder, 2003; Giolli et al., 2006).

Циркадианная система. Волокна ганглиозных нейронов третьего типа терминируются в структурах, относящихся к циркадианной системе: супрахиазматическом ядре и НКТв (прегеникулятном ядре); это позволило полагать участие третьего проводящего канала в механизмах циркадианной ритмики (Costa, Britto, 1997; Costa et al., 1998).

Слепозрение и компенсаторная функция. Поражение первичной зрительной коры у приматов приводит к значительному дефициту распознавания формы зрительных пат-

⁴ В том случае, когда авторы не указали ни родовое, ни видовое название животного, латинское название не приводится.

тернов, хотя некоторые ее аспекты сохраняются (Weiskrantz et al., 1974; Denny-Brown, Chambers, 1976). Эти данные легли в основу гипотезы о роли третьего проводящего пути в остаточном зрении (так называемом “слепозрении”), а именно — сохраняющейся популяции W/K-нейронов в соответствующих слоях НКТд (Rodman et al., 1990, 2001; Payne et al., 1996). В более поздние годы все больше данных указывают на правомерность данной гипотезы (Danckert, Rossetti, 2005; Leopold, 2012; Percival et al., 2014; Ajina et al., 2015); в частности, предложен кандидат на роль компенсаторной/остаточной системы: петля “сетчатка — передние холмики — подушка” (Schmid et al., 2009; Kaas, 2015), выявленная у обыкновенной игрунки, беличьей обезьянки, макака-резус (Stepniewska et al., 2000), или “сетчатка — передние холмики — К-слои НКТд” (Schmid et al., 2009, 2010).

При этом удаление первичной зрительной коры у кошки, приводящее к атрофии основных слоев НКТд (А, А1 и С_м), не сказывается в виде значительного нарушения распознавания зрительных паттернов, зрительно-моторное поведение также мало меняется (Sprague et al., 1977; Payne et al., 1996). Таким образом, у не-приматов сохранность остаточной функции зрения при поражении первичной зрительной коры выше, чем у приматов; это служит косвенным свидетельством в пользу того, что, несмотря на выявленную консервативность, третий проводящий канал вносит неравный вклад в функционирование областей коры и зрения в целом у этих отрядов.

Отдельной веткой исследований, доказавших высокие компенсаторные способности клеток третьего проводящего канала, стали проводимые группой М. Sur работы на модели хищных (хорек) с частично нарушенными зрительными и слуховыми структурами. Экспериментальная модель состояла в абляции первичной зрительной коры (сопровождающейся атрофией основных слоев НКТд) и передних холмиков одного из полушарий, одновременно с абляцией задних холмиков другого полушария, у новорожденных животных (Sur et al., 1988). Как результат, на фоне сохранения ретиальной афферентации в зрительные поля 19, РМЛС и т.д. происходило добавочное прорастание ретиальных проекций в медиальное коленчатое тело (МКТ); это отразилось в появлении отчетливых клеточных ответов на стимулы зрительной модальности в МКТ и первичной слухо-

вой коре; свойства этих нейронов соответствовали свойствам W-клеток (Sur et al., 1988; Roe et al., 1993). Нейроны МКТ, ставшие “зрительными”, получали вход от ганглиозных клеток сетчатки, характеризующихся мелкой сомой и низкой скоростью проведения нервного импульса, идентифицированных как W-клетки (Sur et al., 1988; Roe et al., 1993). В более современной работе задокументирована еще более впечатляющая подробность данного эксперимента: показано, что в первичной слуховой коре происходило не только появление ответов на стимулы зрительной модальности, но и мощные структурные преобразования: построение корковых зрительных модулей (Sharma et al., 2000). Эти данные указывают на неизвестные особенности развития третьего проводящего канала, позволившие им не только сохраниться после абляции, но и стать источником компенсаторных перестроек; скорее всего, это связано с особенностями программы развития нейронов разных типов и уровня их пластичности.

Насколько “зрительный” третий проводящий канал? Некоторые данные указывают на то, что третий проводящий канал нельзя полагать чисто зрительным. Во-первых, основной объем (около 70%) нейронов К-слоев НКТд некоторых приматов (толстохвостый галаго) предпочитают стимуляцию не зрительной модальности (в отличие от 10–12% нейронов в М- и парвоцеллюлярных (П) слоях), но тактильной или звуковой (Irvin et al., 1986); также показано, что многие (около 27%) нейроны К-слоев НКТд у обыкновенной игрунки вовсе не реагируют на зрительную стимуляцию (White et al., 2001). Не менее 30–40% нейронов К-слоев НКТд совиной обезьянки или слабо реагируют на стимул в виде смещающихся решеток, что значительно больше, чем в М- (6%) и П- (9%) слоях (Xu et al., 2001), или вовсе не реагируют на световую стимуляцию, что показано в недавнем оптогенетическом исследовании НКТд макака-резуса и яванского макака (Klein et al., 2016). Во-вторых, в исследовании D. Raczkowski и соавт. (1988) отмечено, что у кошки доля ретиальных синапсов, образованных на W-нейронах НКТд, составляет лишь 2–4% от их общего числа. Это подтвердило предположение о большей зависимости W-нейронов НКТд от ствола мозга, чем от сетчатки (Torrealba et al., 1981). В-третьих, у обыкновенной игрунки показано, что в отсутствие зрительной

стимуляции активность К-нейронов НКТд медленно флуктуирует в течение секунд/минут, что разительно отличает их от М- и П-клеток (Cheong et al., 2011); это позволило авторам предположить, что активность кониосистемы сильно связана с общей осцилляторной ритмикой головного мозга. В-четвертых, геникулятные нейроны в составе третьего проводящего канала нечувствительны к нарушению зрительного опыта в виде монокулярной депривации: показано сохранение как общего числа этих нейронов, их морфометрических характеристик, так и пространственно-временных свойств рецептивных полей и у кошки (Spear et al., 1989), и у макака-резус (Horton, Hocking, 1998). Сразу оговорюсь относительно последнего пункта: генезис ганглиозных нейронов сетчатки разного размера в ряду млекопитающих происходит не одновременно; у хорька мелкие нейроны (W-тип) появляются позже, чем ганглиозные нейроны среднего и крупного размера (Reese et al., 1994); у кошки мелкие нейроны (W-тип) закладываются одновременно с нейронами среднего размера, однако продолжают появляться и после того, как прочие нейроны прекращают генерироваться (Walsh et al., 1983). У приматов (макака-резус) мелкие нейроны закладываются раньше прочих типов, однако продолжают появляться дольше, чем остальные (Rapaport et al., 1992). Таким образом, нейронные сети, источником которых являются W-нейроны, имеют длительный период заложения; вероятно, это может способствовать их резистентности на определенных фазах развития, когда прочие типы нейронов (и образуемых ими проводящих каналов) подобной резистентностью уже не обладают.

Участие в таламокорковой синхронизации. Есть мнение о способности третьего проводящего канала модулировать активность клеток прочих проводящих каналов и зрительное восприятие в целом, участвуя в механизмах локального зрительного внимания (Lachica, Casagrande, 1992; Martin, Solomon, 2018). Есть также предположение относительно механизма этой модуляции; в частности, выявлено, что элементы третьего проводящего канала у приматов: клетки К-слоев НКТд, некоторые ядра подушки (центро-латеральное ядро нижней подушки) — определяют осцилляторную таламокорковую синхронизацию и контроль за степенью активации корковых нейронов (Saalmann, Kastner,

2009; Cheong et al., 2011; Saalmann et al., 2012; Pietersen et al., 2014; Klein et al., 2016; Huo et al., 2019). Еще один механизм модуляции связывают с проекциями геникулятных нейронов третьего проводящего канала к слою I первичной зрительной коры; ветвления этих аксонов охватывают множество корковых областей, "...синхронизируя специфические и неспецифические элементы таламокортикальных сетей в ... когерентно активные элементы" (Jones, 2001).

Эволюционный консерватизм третьего проводящего канала. Данные о свойствах ганглиозных нейронов, паттерне колликулярных входов в НКТд, о сходстве паттерна ветвления геникулостриарных аксонов W (конио) клеток в пределах центров ЦО-блобов у исследованных видов приматов, кошки и белки (Fitzpatrick et al., 1983; Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Kawano, 1998; Felch, Van Hooser, 2012) и существование, по крайней мере, 2 анатомических классов W (конио) нейронов, иннервирующих слои I и III первичной зрительной коры соответственно (Fitzpatrick et al., 1983; Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Ding, Casagrande, 1997; Kawano, 1998; Felch, Van Hooser, 2012), послужили основанием предположить эволюционную консервативность третьего проводящего канала (Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Harting et al., 1991; Casagrande, 1994; Shostak et al., 2002). Но параллельно с этим предположением существует и обратное, согласно которому выявляемые сходства между данными нейронами у хищных и приматов — не отражение их древности (как предковой формы), но результат конвергентной эволюции признаков (Itoh et al., 1982; Marshak, Mills, 2014). В заключение еще раз отмечу: в значительном числе исследований отмечается гетерогенность популяции нейронов, составляющих третий проводящий канал, не только на ретинальном (см. ссылки выше), но и на геникулярном уровне (Szmaida et al., 2008; Anderson et al., 2009; Klein et al., 2016; Eiber et al., 2018). Все это дополнительно усложняет исследование загадочного третьего проводящего канала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на разрозненность имеющихся данных о структурно-функциональной организации третьего проводящего канала, они позволяют полагать его участие не только в аспектах зрительного восприятия (в частно-

сти, анализе информации о цветности и движении объектов), но и в механизмах зрительно-глазодвигательной интеграции, циркадианной ритмике. Чувствительность нейронов третьего проводящего канала к стимулам незрительной модальности, а также высокая резистентность к повреждающим факторам позволяют этому эволюционно консервативному каналу лежать в основе слепозрения и компенсаторных функциональных перестроек при нарушении магно-(Y) и парво-(X) проводящих каналов.

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0006.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Меркульева Н.С.* Проводящие каналы зрительной системы. Основы классификации. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2019. 69: 541–549.
- Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Вещицкий А.А.* Особенности распределения ацетилхолинэстеразы в заднелатеральном ядре таламуса кошки. Морфология. 2015. 148: 46–48.
- Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И.* Постнатальное развитие комплекса заднелатеральных ядер дорзального таламуса. Интеграция. Физиол. 2020. 1: 242–248.
- Подвигин Н.Ф., Макаров Ф.Н., Шелепин Ю.Е.* Элементы структурно-функциональной организации зрительной и глазодвигательной систем. Л.: Наука, 1986, 387 с.
- Abramson B.P., Chalupa L.M.* The laminar distribution of cortical connections with the tecto- and cortico-recipient zones in the cat's lateral posterior nucleus. *Neuroscience*. 1985. 15: 81–95.
- Adams M.M., Hof P.R., Gattass R., Webster M.J., Ungerleider L.G.* Visual cortical projections and chemoarchitecture of macaque monkey pulvinar. *J. Comp. Neurol.* 2000. 419: 377–393.
- Ajina S., Rees G., Kennard C., Bridge H.* Abnormal contrast responses in the extrastriate cortex of blindsight patients. *J. Neurosci.* 2015. 35: 8201–8213.
- Anderson J.C., da Costa N.M., Martin K.A.* The W cell pathway to cat primary visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 2009. 516: 20–35.
- Baldwin M.K.L., Krubitzer L.* Architectonic characteristics of the visual thalamus and superior colliculus in titi monkeys. *J. Comp. Neurol.* 2018. 526: 1760–1776.
- Ballas I., Hoffmann K.P., Wagner H.J.* Retinal projection to the nucleus of the optic tract in the cat as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neurosci. Lett.* 1981. 26: 197–202.
- Beck P.D., Kaas J.H.* Thalamic connections of the dorsomedial visual area in primates. *J. Comp. Neurol.* 1998. 396: 381–398.
- Behan M., Steinhacker K., Jeffrey-Borger S., Meredith M.A.* Chemoarchitecture of GABAergic neurons in the ferret superior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 2002. 452: 334–359.
- Benevento L.A., Yoshida K.* The afferent and efferent organization of the lateral geniculo-prestriate pathways in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 1981. 203: 455–474.
- Berson D.M.* Retinal W-cell input to the upper superficial gray layer of the cat's superior colliculus: a conduction-velocity analysis. *J. Neurophysiol.* 1987. 58: 1035–1051.
- Berson D.M., Isayama T., Pu M.* The Eta ganglion cell type of cat retina. *J. Comp. Neurol.* 1999. 408: 204–219.
- Berson D.M., Pu M., Famiglietti E.V.* The zeta cell: a new ganglion cell type in cat retina. *J. Comp. Neurol.* 1998. 399: 269–288.
- Boycott B.B., Wässle H.* The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. *J. Physiol.* 1974. 240: 397–419.
- Boyd J.D., Matsubara J.A.* Projections from V1 to lateral suprasylvian cortex: an efferent pathway in the cat's visual cortex that originates preferentially from CO blob columns. *Vis. Neurosci.* 1999. 16: 849–860.
- Boyd J.D., Casagrande V.A.* Relationships between cytochrome oxidase (CO) blobs in primate primary visual cortex (V1) and the distribution of neurons projecting to the middle temporal area (MT). *J. Comp. Neurol.* 1999. 409: 573–591.
- Buzás P., Kóbor P., Petykó Z., Telkes I., Martin P.R., Lénárd L.* Receptive field properties of color opponent neurons in the cat lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 2013. 33: 1451–1461.
- Callaway E.M.* Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system. *J. Physiol.* 2005. 566: 13–9.
- Casagrande V.A.* A third parallel visual pathway to primate area V1. *TINS.* 1994. 17: 305–310.
- Casagrande V.A., Khaytin I., Boyd J.* The evolution of parallel visual pathways in the brains of primates. In: Preuss T.M., Kaas J. (Eds.), *Evolution of the Nervous System*, 2007. V. 4. P. 87–108.
- Casagrande V.A., Yazar F., Jones K.D., Ding Y.* The morphology of the koniocellular axon pathway in the macaque monkey. *Cereb. Cortex.* 2007. 17: 2334–2345.
- Chen B., Hu X.J., Pourcho R.G.* Morphological diversity in terminals of W-type retinal ganglion cells at projection sites in cat brain. *Vis. Neurosci.* 1996. 13: 449–460.
- Cheong S.K., Tailby C., Martin P.R., Levitt J.B., Solomon S.G.* Slow intrinsic rhythm in the koniocellular visual pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. 108: 14659–14663.

- Cleland B.G., Levick W.R. Brisk and sluggish concentrically organized ganglion cells in the cat's retina. *J. Physiol.* 1974. 240: 421–456.
- Cleland B.G., Levick W.R. Properties of rarely encountered types of ganglion cells in the cat's retina and an overall classification. *J. Physiol.* 1974. 240: 457–492.
- Condo G.J., Casagrande V.A. Organization of cytochrome oxidase staining in the visual cortex of nocturnal primates (*Galago crassicaudatus* and *Galago senegalensis*): I. Adult patterns. *J. Compar. Neurol.* 1990. 293: 632–645.
- Conley M., Fitzpatrick D., Diamond I.T. The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the tree shrew (*Tupaia glis*). *J. Neurosci.* 1984. 4: 171–197.
- Costa M.S., Britto L.R. Calbindin immunoreactivity delineates the circadian visual centers of the brain of the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Brain Res. Bull.* 1997. 43: 369–373.
- Costa M.S.M.O., Moreira L.F., Alones V., Lu J., Santee U.R., Cavalcante J.S., Moraes P.R.A., Britto L.R.G., Menaker M. Characterization of the circadian system in a Brazilian species of monkey (*Callithrix jacchus*): immunohistochemical analysis and retinal projections. *Biol. Rhythm Res.* 1998. 29: 510–520.
- Cottaris N.P., De Valois R.L. Temporal dynamics of chromatic tuning in macaque primary visual cortex. *Nature.* 1998. 395: 896–900.
- Cowey A., Johnson H., Stoerig P. The retinal projection to the pregeniculate nucleus in normal and deafferented monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 2001. 13: 279–290.
- Cowey A., Stoerig P., Bannister M. Retinal ganglion cells labelled from the pulvinar nucleus in macaque monkeys. *Neuroscience.* 1994. 61: 691–705.
- Crook J.D., Peterson B.B., Packer O.S., Robinson F.R., Gamlin P.D., Troy J.B., Dacey D.M. The smooth monostriated ganglion cell: evidence for spatial diversity in the Y-cell pathway to the lateral geniculate nucleus and superior colliculus in the macaque monkey. *J. Neurosci.* 2008. 28: 12654–12671.
- Cropper S.J., Derrington A.M. Rapid colour-specific detection of motion in human vision. *Nature.* 1996. 379: 72–74.
- Cui He., Malpeli J.G. Activity in the parabrachial nucleus during eye movements directed at moving and stationary targets. *J. Neurophysiol.* 2003. 89: 3128–3142.
- Cusick C.G., Stryker J.L., Darenbourg J.G., Weber J.T. Chemoarchitectonic subdivisions of the visual pulvinar in monkeys and their connectional relations with the middle temporal and rostral dorso-lateral visual areas, MT and DLr. *J. Comp. Neurol.* 1993. 336: 1–30.
- Dacey D.M. Morphology of a small-field bistratified ganglion cell type in the macaque and human retina. *Vis. Neurosci.* 1993. 10: 1081–1098.
- Dacey D.M., Lee B.B. The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature.* 1994. 367: 731–735.
- Dacey D.M., Packer O.S. Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003. 13: 421–427.
- Dacey D.M., Peterson B.B., Robinson F.R., Gamlin P.D. Fireworks in the primate retina: *in vitro* photodynamics reveals diverse LGN-projecting ganglion cell types. *Neuron.* 2003. 37: 15–27.
- Danckert J., Rossetti Y. Blindsight in action: what can the different sub-types of blindsight tell us about the control of visually guided actions? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005. 29: 1035–1046.
- Daw N.W., Pearlman A.L. Cat colour vision: evidence for more than one cone process. *J. Physiol.* 1970. 211: 125–137.
- de Monasterio F.M., Gouras P. Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina. *J. Physiol.* 1975. 251: 167–195.
- DeBruyn E.J., Casagrande V.A., Beck P.D., Bonds A.B. Visual resolution and sensitivity of single cells in the primary visual cortex (V1) of a nocturnal primate (bush baby): correlations with cortical layers and cytochrome oxidase patterns. *J. Neurophysiol.* 1993. 69: 3–18.
- Denny-Brown D., Chambers R.A. Physiological aspects of visual perception. I. Functional aspects of visual cortex. *Arch Neurol.* 1976. 33: 219–227.
- Diamond I.T., Conley M., Itoh K., Fitzpatrick D. Laminar organization of geniculocortical projections in *Galago senegalensis* and *Aotus trivirgatus*. *J. Comp. Neurol.* 1985. 242: 584–610.
- Diamond I.T., Fitzpatrick D., Conley M. A projection from the parabrachial nucleus to the pulvinar nucleus in *Galago*. *J. Comp. Neurol.* 1992. 316: 375–382.
- Diamond I.T., Fitzpatrick D., Schmechel D. Calcium binding proteins distinguish large and small cells of the ventral posterior and lateral geniculate nuclei of the prosimian galago and the tree shrew (*Tupaia belangeri*). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. 90: 1425–1429.
- Ding Y., Casagrande V.A. The distribution and morphology of LGN K pathway axons within the layers and CO blobs of owl monkey V1. *Vis. Neurosci.* 1997. 14: 691–704.
- Di Stefano M., Morrone M.C., Burr D.C. Visual acuity of neurones in the cat lateral suprasylvian cortex. *Brain Res.* 1985. 331: 382–385.
- Do M.T.H., Yau K.-W. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol. Rev.* 2010. 90: 1547–1581.
- Dreher B., Leventhal A.G., Hale P.T. Geniculate input to cat visual cortex: a comparison of area 19 with areas 17 and 18. *J. Neurophysiol.* 1980. 44: 804–826.

- Eiber C.D., Rahman A.S., Pietersen A.N.J., Zeater N., Dreher B., Solomon S.J., Martin P.R. Receptive field properties of koniocellular On/Off neurons in the lateral geniculate nucleus of marmoset monkeys. *J. Neurosci.* 2018. 38: 10384–10398.
- Famiglietti E.V. Starburst amacrine cells in cat retina are associated with bistratified, presumed directionally selective, ganglion cells. *Brain Res.* 1987. 413: 404–408.
- Famiglietti E.V. Dendritic co-stratification of ON and ON-OFF directionally selective ganglion cells with starburst amacrine cells in rabbit retina. *J. Comp. Neurol.* 1992. 324: 322–335.
- Farmer S.G., Rodieck R.W. Ganglion cells of the cat accessory optic system: morphology and retinal topography. *J. Comp. Neurol.* 1982. 205: 190–198.
- Feig S., Harting J.K. Ultrastructural studies of the primate lateral geniculate nucleus: morphology and spatial relationships of axon terminals arising from the retina, visual cortex (area 17), superior colliculus, parabigeminal nucleus, and pretectum of *Galago crassicaudatus*. *J. Comp. Neurol.* 1994. 343: 17–34.
- Felch D.L., Van Hooser S.D. Molecular compartmentalization of lateral geniculate nucleus in the gray squirrel (*Sciurus carolinensis*). *Front. Neuroanat.* 2012. 6: 1–12.
- Fitzpatrick D., Itoh K., Diamond I.T. The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J. Neurosci.* 1983. 3: 673–702.
- Fukada Y. Receptive field organization of cat optic nerve fibers with special reference to conduction velocity. *Vision Res.* 1971. 11: 209–226.
- Fukuda Y., Hsiao C.F., Watanabe M., Ito H. Morphological correlates of physiologically identified Y-, X-, and W-cells in cat retina. *J. Neurophysiol.* 1984. 52: 999–1013.
- Fukuda Y., Stone J. Retinal distribution and central projections of Y, X, and W-cells of the cat's retina. *J. Neurophysiol.* 1974. 37: 749–772.
- Ghodrati M., Khaligh-Razavi S.M., Lehky S.R. Towards building a more complex view of the lateral geniculate nucleus: Recent advances in understanding its role. *Prog. Neurobiol.* 2017. 156: 214–255.
- Ghosh K.K., Grünert U. Synaptic input to small bistratified (blue-ON) ganglion cells in the retina of a new world monkey, the marmoset *Callithrix jacchus*. *J. Comp. Neurol.* 1999. 413: 417–428.
- Giolli R.A., Blanks R.H., Lui F. The accessory optic system: basic organization with an update on connectivity, neurochemistry, and function. *Prog. Brain Res.* 2006. 151: 407–440.
- Gollisch T., Meister M. Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron.* 2010. 65: 150–164.
- Goodchild A.K., Martin P.R. The distribution of calcium-binding proteins in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of a New World monkey, the marmoset, *Callithrix jacchus*. *Vis. Neurosci.* 1998. 15: 625–642.
- Gray D., Gutierrez C., Cusick C.G. Neurochemical organization of inferior pulvinar complex in squirrel monkeys and macaques revealed by acetylcholinesterase histochemistry, calbindin and Cat-301 immunostaining, and Wisteria floribunda agglutinin binding. *J. Comp. Neurol.* 1999. 409: 452–468.
- Graybiel A.M. A satellite system of the superior colliculus: the parabigeminal nucleus and its projections to the superficial collicular layers. *Brain Res.* 1978. 145: 365–374.
- Guenther E., Zrenner E. The spectral sensitivity of dark- and light-adapted cat retinal ganglion cells. *J. Neurosci.* 1993. 13: 1543–1550.
- Harting J.K., Casagrande V.A., Weber J.T. The projection of the primate superior colliculus upon the dorsal lateral geniculate nucleus: autoradiographic demonstration of interlaminar distribution of tectogeniculate axons. *Brain Res.* 1978. 150: 593–599.
- Harting J.K., Hashikawa T., Van Lieshout D. Laminar distribution of tectal, parabigeminal and pretectal inputs to the primate dorsal lateral geniculate nucleus: connectional studies in *Galago crassicaudatus*. *Brain Res.* 1986. 366: 358–363.
- Harting J.K., Huerta M.F., Hashikawa T., van Lieshout D.P. Projection of the mammalian superior colliculus upon the dorsal lateral geniculate nucleus: organization of tectogeniculate pathways in nineteen species. *J. Comp. Neurol.* 1991. 304: 275–306.
- Hashikawa T., Van Lieshout D., Harting J.K. Projections from the parabigeminal nucleus to the dorsal lateral geniculate nucleus in the tree shrew *Tupaia glis*. *J. Comp. Neurol.* 1986. 246: 382–394.
- Hassler R. Comparative anatomy of the central visual systems in day- and night-active primates. In: Hassler R., Stephan H. (eds) *Evolution of the Forebrain*. 1966. Springer, Boston, MA.
- Hendry S.H., Fuchs J., deBlas A.L., Jones E.G. Distribution and plasticity of immunocytochemically localized GABAA receptors in adult monkey visual cortex. *J. Neurosci.* 1990. 10: 2438–2450.
- Hendry S.H.C., Reid R.C. The koniocellular pathway in primate vision. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. 23: 127–153.
- Hendry S.H., Yoshioka T. A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Science.* 1994. 264: 575–577.
- Hernández-González A., Cavada C., Reinoso-Suárez F. The lateral geniculate nucleus projects to the inferior temporal cortex in the macaque monkey. *Neuroreport.* 1994. 5: 2693–2696.
- Hess D.T., Edwards M.A. Anatomical demonstration of ocular segregation in the retinogeniculocortical

- pathway of the New World capuchin monkey (*Cebus apella*) J. Comp. Neurol. 1987. 264: 409–420.
- Hoffmann K.-P. Conduction velocity in pathways from retina to superior colliculus in the cat: a correlation with receptive field properties. J. Neurophysiol. 1973. 36: 409–424.
- Holländer H., Vanegas H. The projection from the lateral geniculate nucleus onto the visual cortex in the cat. A quantitative study with horseradish-peroxidase J. Comp. Neurol. 1977. 173: 519–536.
- Horton J.C. Cytochrome oxidase patches: a new cytoarchitectonic feature of monkey visual cortex. Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 1984. 304: 199–253.
- Horton J.C., Hocking D.R. Monocular core zones and binocular border strips in primate striate cortex revealed by the contrasting effects of enucleation, eyelid suture, and retinal laser lesions on cytochrome oxidase activity J. Neurosci. 1998. 18: 5433–5455.
- Hubel D.H. Blobs and color vision. Cell. Biophys. 1986. 9: 91–102.
- Hughes C.P., Ater S.B. Receptive field properties in the ventral lateral geniculate nucleus of the cat. Brain Res. 1977. 132: 163–166.
- Huo B.-X., Zeater N., Lin M.K., Takahashi Y.S., Hanada M., Nagashima J., Lee B.C., Hata J., Zaher A., Grünert U., Miller M.I., Rosa M.G.P., Okano H., Martin P.R., Mitra P.P. Relation of koniocellular layers of dorsal lateral geniculate to inferior pulvinar nuclei in common marmosets Eur. J. Neurosci. 2019. 50: 4004–4017.
- Irvin G.E., Norton T.T., Sesma M.A., Casagrande V.A. W-like response properties of interlaminar zone cells in the lateral geniculate nucleus of a primate (*Galago crassicaudatus*). Brain Res. 1986. 362: 254–270.
- Isayama T., Berson D.M., Pu M. Theta ganglion cell type of cat retina. J. Comp. Neurol. 2000. 417: 32–48.
- Isayama T., O'Brien B.J., Ugalde I., Muller J.F., Frenz A., Aurora V., Tsiaras W., Berson D.M. Morphology of retinal ganglion cells in the ferret (*Mustela putorius furo*) J. Comp. Neurol. 2009. 517: 459–480.
- Itaya S.K., Van Hoesen G.W. Retinal projections to the inferior and medial pulvinar nuclei in the Old-World monkey. Brain Res. 1983. 269: 223–230.
- Itoh K., Conley M., Diamond I.T. Retinal ganglion cell projections to individual layers of the lateral geniculate body in *Galago crassicaudatus*. J. Comp. Neurol. 1982. 205: 282–290.
- Itoh K., Conley M., Diamond I.T. Different distribution of large and small retinal ganglion cells in the cat after HRP injections of single layers of the lateral geniculate body and the superior colliculus. Brain Res. 1981. 207: 147–152.
- Jacobs G.H., Neitz M., Neitz J. Mutations in S-cone pigment genes and the absence of colour vision in two species of nocturnal primate. Proc. Biol. Sci. 1996. 263: 705–710.
- Johnson J.K., Casagrande V.A. Distribution of calcium-binding proteins within the parallel visual pathways of a primate (*Galago crassicaudatus*) J. Comp. Neurol. 1995. 356: 238–260.
- Jones E.G. The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. Trends Neurosci. 2001. 24: 595–601.
- Kaas J.H. Blindsight: post-natal potential of a transient pulvinar pathway. Curr. Biol. 2015. 25: R155–157.
- Kaas J.H., Harting J.K., Guillery R.W. Representation of the complete retina in the contralateral superior colliculus of some mammals. Brain Res. 1974. 65: 343–346.
- Kaplan E. The M, K, and P streams in the primate visual system: what do they do for vision? Chapter: 1.16. Eds. Richard Masland, Tom Albright. Elsevier. UK. 2008.
- Kawano J. Cortical projections of the parvocellular laminae C of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: an anterograde wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase study. J. Comp. Neurol. 1998. 392: 439–457.
- Klein C., Eyraud H.C., Shapcott K.A., Haverkamp S., Logothetis N.K., Schmid M.C. Cell-targeted optogenetics and electrical microstimulation reveal the primate koniocellular projection to supragranular visual cortex. Neuron. 2016. 90: 143–151.
- Kolb H., Nelson R., Mariani A. Amacrine cells, bipolar cells and ganglion cells of the cat retina: a Golgi study. Vision Res. 1981. 21: 1081–1114.
- Koontz M.A., Rodieck R.W., Farmer S.G. The retinal projection to the cat pretectum. J. Comp. Neurol. 1985. 236: 42–59.
- Lachica E.A., Casagrande V.A. The morphology of collicular and retinal axons ending on small relay (W-like) cells of the primate lateral geniculate nucleus. Vis Neurosci. 1993. 10: 403–418.
- Lachica E.A., Casagrande V.A. Direct W-like geniculate projections to the cytochrome oxidase (CO) blobs in primate visual cortex: axon morphology. J. Comp. Neurol. 1992. 319: 141–158.
- Lennie P. Parallel visual pathways: a review. Vision Res. 1980. 20: 561–594.
- Leopold D.A. Primary visual cortex: awareness and blindsight. Annu. Rev. Neurosci. 2012. 35: 91–109.
- LeVay S., Gilbert C.D. Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat. Brain Res. 1976. 113: 1–19.
- Leventhal A.G. Evidence that the different classes of relay cells of the cat's lateral geniculate nucleus terminate in different layers of the striate cortex. Exp. Brain Res. 1979. 37: 349–372.
- Leventhal A.G., Keens J., Törk I. The afferent ganglion cells and cortical projections of the retinal recipient zone (RRZ) of the cat's pulvinar complex. J. Comp. Neurol. 1980. 194: 535–554.

- Leventhal A.G., Rodieck R.W., Dreher B.* Central projections of cat retinal ganglion cells. *J. Comp. Neurol.* 1985. 237: 216–226.
- Lin C.S., Kaas J.H.* Projections from the medial nucleus of the inferior pulvinar complex to the middle temporal area of the visual cortex. *Neuroscience.* 1980. 5: 2219–2228.
- Livingston C.A., Fedder S.R.* Visual-ocular motor activity in the macaque pregeniculate complex. *J. Neurophysiol.* 2003. 90: 226–244.
- Livingstone M., Hubel D.* Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science.* 1988. 240: 740–749.
- Lysakowski A., Standage G.P., Benevento L.A.* An investigation of collateral projections of the dorsal lateral geniculate nucleus and other subcortical structures to cortical areas V1 and V4 in the macaque monkey: a double label retrograde tracer study. *Exp. Brain Res.* 1988. 69: 651–661.
- Ma R., Cui H., Lee S.-H., Anastasio T.J., Malpeli J.G.* Predictive encoding of moving target trajectory by neurons in the parabigeminal nucleus. *J. Neurophysiol.* 2013. 109: 2029–2043.
- Marshak D.W., Mills S.L.* Short-wavelength cone-opponent retinal ganglion cells in mammals. *Vis. Neurosci.* 2014. 31: 165–175.
- Martin P.R., Grünert U.* Analysis of the short wavelength-sensitive (“blue”) cone mosaic in the primate retina: comparison of New World and Old World monkeys. *J. Comp. Neurol.* 1999. 406: 1–14.
- Martin P.R., Lee B.B.* Distribution and specificity of S-cone (“blue cone”) signals in subcortical visual pathways. *Vis. Neurosci.* 2014. 31: 177–187.
- Martin P.R., Solomon S.G.* The koniocellular whiteboard. *J. Comp. Neurol.* 2018. 00: 1–3.
- Martin P.R., White A.J., Goodchild A.K., Wilder H.D., Sefton A.E.* Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates. *Eur. J. Neurosci.* 1997. 9: 1536–1541.
- Mason R.* Differential responsiveness of cells in the visual zones of the cat’s LP-pulvinar complex to visual stimuli. *Exp. Brain Res.* 1981. 43: 25–33.
- Mass A.M., Supin A.Y.* Ganglion cells density and retinal resolution in the sea otter, *Enhydra lutris*. *Brain Behav. Evol.* 2000. 55: 111–119.
- Merigan W.H., Maunsell J.H.* How parallel are the primate visual pathways? *Annu. Rev. Neurosci.* 1993. 16: 369–402.
- Mitzdorf U., Singer W.* Laminar segregation of afferents to lateral geniculate nucleus of the cat: an analysis of current source density. *J. Neurophysiol.* 1977. 40: 1227–1244.
- Mize R.R.* Calbindin 28kD and parvalbumin immunoreactive neurons receive different patterns of synaptic input in the cat superior colliculus. *Brain Res.* 1999. 843: 25–35.
- Mize R.R.* Neurochemical microcircuitry underlying visual and oculomotor function in the cat superior colliculus. *Prog. Brain Res.* 1996. 112: 35–55.
- Mize R.R., Horner L.H.* Retinal synapses of the cat medial interlaminar nucleus and ventral lateral geniculate nucleus differ in size and synaptic organization. *J. Comp. Neurol.* 1984. 224: 579–590.
- Mize R.R., Luo Q., Butler G., Jeon C.J., Nabors B.* The calcium binding proteins parvalbumin and calbindin-D 28K form complementary patterns in the cat superior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 1992. 320: 243–256.
- Morand S., Thut G., de Peralta R.G., Clarke S., Khateb A., Landis T., Michel C.M.* Electrophysiological evidence for fast visual processing through the human koniocellular pathway when stimuli move. *Cereb. Cortex.* 2000. 10: 817–825.
- Mundinano I.-C., Kwan W.C., Bourne J.A.* Retinotopic specializations of cortical and thalamic inputs to area MT. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. 116: 23326–23331.
- Murakami D.M., Miller J.D., Fuller C.A.* The retino-hypothalamic tract in the cat: retinal ganglion cell morphology and pattern of projection. *Brain Res.* 1989. 482: 283–296.
- Murphy K.M., Jones D.G., Van Sluyters R.C.* Cytochrome-oxidase blobs in cat primary visual cortex. *J. Neurosci.* 1995. 15: 4196–4208.
- Nakagawa S., Tanaka S.* Retinal projections to the pulvinar nucleus of the macaque monkey: a re-investigation using autoradiography. *Exp. Brain Res.* 1984. 57: 151–157.
- Nakamura H., Itoh K.* Cytoarchitectonic and connective organization of the ventral lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 2004. 473: 439–462.
- Nassi J.J., Callaway E.M.* Multiple circuits relaying primate parallel visual pathways to the middle temporal area. *J. Neurosci.* 2006. 26: 12789–12798.
- Nassi J.J., Callaway E.M.* Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10: 360–372.
- Neitz J., Neitz M.* Evolution of the circuitry for conscious color vision in primates *Eye (Lond).* 2017. 31: 286–300.
- Niimi K., Miki M., Kawamura S.* Ascending projections of the superior colliculus in the cat Okajimas *Folia Anat. Jpn.* 1970. 47: 269–287.
- O’Brien B.J., Abel P.L., Olavarria J.F.* The retinal input to calbindin-D28k-defined subdivisions in macaque inferior pulvinar. *Neurosci. Lett.* 2001. 312: 145–148.
- Payne B.R., Lomber S.G., Macneil M.A., Cornwell P.* Evidence for greater sight in blindsight following damage of primary visual cortex early in life *Neuropsychologia.* 1996. 34: 741–774.
- Pearlman A.L., Daw N.W.* Opponent color cells in the cat lateral geniculate nucleus. *Science.* 1970. 167: 84–86.
- Percival K.A., Koizumi A., Masri R.A., Buzás P., Martin P.R., Grünert U.* Identification of a path-

- way from the retina to koniocellular layer K1 in the lateral geniculate nucleus of marmoset. *J. Neurosci.* 2014. 34: 3821–3825.
- Perry V.H., Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neurosci.* 1984. 12: 1125–1137.
- Perry V.H., Oehler R., Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neurosci.* 1984. 12: 1101–1123.
- Pietersen A.N.J., Cheong S.K., Solomon S.G., Tailby C., Martin P.R. Temporal response properties of koniocellular (blue-on and blue-off) cells in marmoset lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 2014. 112: 1421–1438.
- Polyak S. Minute structure of the retina in monkeys and in apes. *Arch. Ophthalmol.* 1936. 15: 477–519.
- Preuss T.M., Kaas J.H. Cytochrome oxidase 'blobs' and other characteristics of primary visual cortex in a lemuroid primate, *Cheirogaleus medius*. *Brain Behav. Evol.* 1996. 47: 103–112.
- Pu M. Dendritic morphology of cat retinal ganglion cells projecting to suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1999. 414: 267–274.
- Raczkowski D., Hamos J.E., Sherman S.M. Synaptic circuitry of physiologically identified W-cells in the cat's dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 1988. 8: 31–48.
- Raczkowski D., Rosenquist A.C. Connections of the parvocellular C laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus with the visual cortex in the cat. *Brain Res.* 1980. 199: 447–451.
- Rapaport D.H., Fletcher J.T., LaVail M.M., Rakic P. Genesis of neurons in the retinal ganglion cell layer of the monkey. *J. Comp. Neurol.* 1992. 322: 577–588.
- Reese B.E., Thompson W.F., Peduzzi J.D. Birthdates of neurons in the retinal ganglion cell layer of the ferret. *J. Comp. Neurol.* 1994. 341: 464–475.
- Rheume B.A., Jereen A., Bolisetty M., Sajid M.S., Yang Y., Renna K., Sun L., Robson P., Trakhtenberg E.F. Single cell transcriptome profiling of retinal ganglion cells identifies cellular subtypes. *Nat. Commun.* 2018. 9: 2759.
- Rima S., Schmid M.C. V1-bypassing thalamo-cortical visual circuits in blindsight and developmental dyslexia. *Curr. Opin. Physiol.* 2020. 16: 14–20.
- Rockland K.S. Anatomical organization of primary visual cortex (area 17) in the ferret. *J. Comp. Neurol.* 1985. 241: 225–236.
- Rockoff E., Balaram P., Kaas J. Patchy distributions of myelin and vesicular glutamate transporter 2 align with cytochrome oxidase blobs and interblobs in the superficial layers of the primary visual cortex. *Eye Brain.* 2014. 6 (Suppl 1): 19–27.
- Rodman H.R., Gross C.G., Albright T.D. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque: II. Effects of superior colliculus removal. *J. Neurosci.* 1990. 10: 1154–1164.
- Rodman H.R., Sorenson K.M., Shim A.J., Hexter D.P. Calbindin immunoreactivity in the geniculo-extrastriate system of the macaque: implications for heterogeneity in the koniocellular pathway and recovery from cortical damage. *J. Comp. Neurol.* 2001. 431: 168–181.
- Roe A.W., Garraghty P.E., Esguerra M., Sur M. Experimentally induced visual projections to the auditory thalamus in ferrets: evidence for a W cell pathway. *J. Comp. Neurol.* 1993. 334: 263–280.
- Rowe M.H., Cox J.F. Spatial receptive-field structure of cat retinal W cells. *Vis Neurosci.* 1993. 10: 765–779.
- Rowe M.H., Dreher B. Retinal W-cell projections to the medial interlaminar nucleus in the cat: implications for ganglion cell classification. *J. Comp. Neurol.* 1982. 204: 117–133.
- Rowe M.H., Palmer L.A. Spatio-temporal receptive-field structure of phasic W cells in the cat retina. *Vis. Neurosci.* 1995. 12: 117–139.
- Saalmann Y.B., Kastner S. Gain control in the visual thalamus during perception and cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2009. 19: 408–14.
- Saalmann Y.B., Pinsk M.A., Wang Liang, Xin Li, Kastner S. The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science.* 2012. 337: 753–756.
- Schiller P.H., Malpel J.G. Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *J. Neurophysiol.* 1977. 40: 428–445.
- Schmid M.C., Mrowka S.W., Turchi J., Saunders R.C., Wilke M., Peters A.J., Ye F.Q., Leopold D.A. Blindsight depends on the lateral geniculate nucleus. *Nature.* 2010. 466: 373–377.
- Schmid M.C., Panagiotaropoulos T., Augath M.A., Logothetis N.K., Smirnakis S.M. Visually driven activation in macaque areas V2 and V3 without input from the primary visual cortex. *PLoS One.* 2009. 4: e5527.
- Schmidt T.M., Chen S.-K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci.* 2011. 34: 572–580.
- Semo M., Llamas M.M., Foster R.G., Jeffery G. Melanopsin (Opn4) positive cells in the cat retina are randomly distributed across the ganglion cell layer. *Vis. Neurosci.* 2005. 22: 111–116.
- Sharma J., Angelucci A., Sur M. Induction of visual orientation modules in auditory cortex. *Nature.* 2000. 404: 841–847.
- Shostak Y., Ding Y., Mavity-Hudson J., Casagrande V.A. Cortical synaptic arrangements of the third visual pathway in three primate species: *Macaca mulatta*, *Saimiri sciureus*, and *Aotus trivirgatus*. *J. Neurosci.* 2002. 22: 2885–2893.
- Silveira L.C., Lee B.B., Yamada E.S., Kremers J., Hunt D.M., Martin P.R., Gomes F.L. Ganglion cells of a short-wavelength-sensitive cone pathway

- in New World monkeys: morphology and physiology. *Vis. Neurosci.* 1999. 16: 333–43.
- Sincich L.C., Park K.F., Wohlgenuth M.J., Horton J.C.* Bypassing V1: a direct geniculate input to area MT. *Nat. Neurosci.* 2004. 7: 1123–1128.
- Soares J.G., Botelho E.P., Gattass R.* Distribution of calbindin, parvalbumin and calretinin in the lateral geniculate nucleus and superior colliculus in *Cebus apella* monkeys. *J. Chem. Neuroanat.* 2001. 22: 139–146.
- Solomon S.G., Lee B.B., White A.J.R., Rüttiger L., Martin P.R.* Chromatic organization of ganglion cell receptive fields in the peripheral retina. *J. Neurosci.* 2005. 25: 4527–4539.
- Spear P.D., McCall M.A., Tumosa N.* W- and Y-cells in the C layers of the cat's lateral geniculate nucleus: normal properties and effects of monocular deprivation. *J. Neurophysiol.* 1989. 61: 58–73.
- Spear P.D., Smith D.C., Williams L.L.* Visual receptive-field properties of single neurons in cat's ventral lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 1977. 40: 390–409.
- Sprague J.M., Levy J., DiBerardino A., Berlucchi G.* Visual cortical areas mediating form discrimination in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1977. 172: 441–488.
- Stanford L.R.* W-cells in the cat retina: correlated morphological and physiological evidence for two distinct classes. *J. Neurophysiol.* 1987. 57: 218–244.
- Stanford L.R., Friedlander M.J., Sherman S.M.* Morphological and physiological properties of geniculate W-cells of the cat: a comparison with X and Y-cells. *J. Neurophysiol.* 1983. 50: 582–608.
- Stanford L.R., Sherman S.M.* Structure/function relationships of retinal ganglion cells in the cat. *Brain Res.* 1984. 297: 381–386.
- Stepniewska I., Qi H.X., Kaas J.H.* Do superior colliculus projection zones in the inferior pulvinar project to MT in primates? *Eur. J. Neurosci.* 1999. 11: 469–480.
- Stepniewska I., Qi H.X., Kaas J.H.* Projections of the superior colliculus to subdivisions of the inferior pulvinar in New World and Old World monkeys. *Vis. Neurosci.* 2000. 17: 529–549.
- Stone J., Hoffmann K.P.* Very slow-conducting ganglion cells in the cat's retina: a major, new functional type? *Brain Res.* 1972. 43: 610–616.
- Stone J., Keens J.* Distribution of small and medium-sized ganglion cells in the cat's retina. *J. Comp. Neurol.* 1980. 192: 235–246.
- Stone J., Dreher B., Leventhal A.* Hierarchical and parallel mechanisms in the organization of visual cortex. *Brain Res.* 1979. 180: 345–394.
- Sur M., Garraghty P.E., Roe A.W.* Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science.* 1988. 242: 1437–1441.
- Sur M., Sherman S.M.* Linear and nonlinear W-cells in C-laminae of the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 1982. 47: 869–884.
- Szmajda B.A., Grünert U., Martin P.R.* Retinal ganglion cell inputs to the koniocellular pathway. *J. Comp. Neurol.* 2008. 510: 251–268.
- Tailby C., Szmajda B.A., Buzás P., Lee B.B., Martin P.R.* Transmission of blue (S) cone signals through the primate lateral geniculate nucleus. *J. Physiol.* 2008. 586: 5947–5967.
- Telkes I., Distler C., Hoffmann K.P.* Retinal ganglion cells projecting to the nucleus of the optic tract and the dorsal terminal nucleus of the accessory optic system in macaque monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 2000. 12: 2367–2375.
- Tootell R.B., Hamilton S.L., Silverman M.S.* Topography of cytochrome oxidase activity in owl monkey cortex. *J. Neurosci.* 1985. 5: 2786–2800.
- Tootell R.B., Silverman M.S., Hamilton S.L., De Valois R.L., Switkes E.* Functional anatomy of macaque striate cortex. III. Color. *J. Neurosci.* 1988. 8: 1569–1593.
- Torrealba F., Partlow G.D., Guillery R.W.* Organization of the projection from the superior colliculus to the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Neurosci.* 1981. 6: 1341–1360.
- Troy J.B., Shou T.* The receptive fields of cat retinal ganglion cells in physiological and pathological states: where we are after half a century of research. *Prog. Retin. Eye Res.* 2002. 21: 263–302.
- Turner E.C., Gabi M., Liao C.-C., Kaas J.H.* The postnatal development of MT, V1, LGN, pulvinar and SC in prosimian galagos (*Otolemur garnettii*). *J. Comp. Neurol.* 2020. 528: 3075–3094.
- Updyke B.V.* The patterns of projection of cortical areas 17, 18, and 19 onto the laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1975. 163: 377–395.
- Usrey W.M., Reid R.C.* Visual physiology of the lateral geniculate nucleus in two species of new world monkey: *Saimiri sciureus* and *Aotus trivirgatus*. *J. Physiol.* 2000. 523: 755–769.
- Valverde Salzmänn M.F., Bartels A., Logothetis N.K., Schüz A.* Color blobs in cortical areas V1 and V2 of the new world monkey *Callithrix jacchus*, revealed by non-differential optical imaging. *J. Neurosci.* 2012. 32: 7881–7894.
- Van Essen D.C., Anderson C.H., Felleman D.J.* Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science.* 1992. 255: 419–423.
- Vaney D.I.* Territorial organization of direction-selective ganglion cells in rabbit retina. *J. Neurosci.* 1994. 14: 6301–6316.
- Warner C.E., Goldshmit Y., Bourne J.A.* Retinal afferents synapse with relay cells targeting the middle temporal area in the pulvinar and lateral geniculate nuclei. *Front. Neuroanat.* 2010. 12: 8.
- Wässle H.* Chapter 4 Morphological types and central projections of ganglion cells in the cat retina. *Prog. Retin. Res.* 1982. 1: 125–152.

- Wässle H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. 5: 747–757.
- Walsh C., Polley E.H., Hickey T.L., Guillery R.W. Generation of cat retinal ganglion cells in relation to central pathways. *Nature.* 1983. 302: 611–614.
- Watanabe M., Rodieck R.W. Parasol and midget ganglion cells of the primate retina. *J. Comp. Neurol.* 1989. 289: 434–454.
- Weber J.T., Huerta M.F., Kaas J.H., Harting J.K. The projections of the lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey: studies of the interlaminar zones and the S layers. *J. Comp. Neurol.* 1983. 213: 135–145.
- Weiskrantz L., Warrington E.K., Sanders M.D., Marshall J. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain.* 1974. 97: 709–728.
- Weller R.E., Kaas J.H. Parameters affecting the loss of ganglion cells of the retina following ablations of striate cortex in primates. *Vis. Neurosci.* 1989. 3: 327–349.
- White A.J., Solomon S.G., Martin P.R. Spatial properties of koniocellular cells in the lateral geniculate nucleus of the marmoset *Callithrix jacchus*. *J. Physiol.* 2001. 533: 519–535.
- Wikler K.C., Rakic P. Distribution of photoreceptor subtypes in the retina of diurnal and nocturnal primates. *J. Neurosci.* 1990. 10: 3390–3401.
- Williams R.W., Cavada C., Reinoso-Suárez F. Rapid evolution of the visual system: a cellular assay of the retina and dorsal lateral geniculate nucleus of the Spanish wildcat and the domestic cat. *J. Neurosci.* 1993. 13: 208–228.
- Wilson P.D., Rowe M.H., Stone J. Properties of relay cells in cat's lateral geniculate nucleus: a comparison of W-cells with X and Y-cells. *J. Neurophysiol.* 1976. 39: 1193–1209.
- Wilson P.D., Stone J. Evidence of W-cell input to the cat's visual cortex via the C laminae of the lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* 1975. 92: 472–478.
- Wong-Riley M.T.T., Hevner R.F., Cutlan R., Earnest M., Egan R., Frost J., Nguyen T. Cytochrome oxidase in the human visual cortex: distribution in the developing and the adult brain. *Vis. Neurosci.* 1993. 10: 41–58.
- Xu X., Bonds A.B., Casagrande V.A. Modeling receptive-field structure of koniocellular, magnocellular, and parvocellular LGN cells in the owl monkey (*Aotus trivigatus*). *Vis. Neurosci.* 2002. 19: 703–711.
- Xu Y., Dhingra N.K., Smith R.G., Sterling P. Sluggish and brisk ganglion cells detect contrast with similar sensitivity. *J. Neurophysiol.* 2005. 93: 2388–2395.
- Xu X., Ichida J.M., Allison J.D., Boyd J.D., Bonds A.B., Casagrande V.A. A comparison of koniocellular, magnocellular and parvocellular receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J. Physiol.* 2001. 531: 203–218.
- Xue J.T., Kim C.B., Moore R.J., Spear P.D. Influence of the superior colliculus on responses of lateral geniculate neurons in the cat. *Vis. Neurosci.* 1994. 11: 1059–1076.
- Yabuta N.H., Callaway E.M. Functional streams and local connections of layer 4C neurons in primary visual cortex of the macaque monkey. *J. Neurosci.* 1998. 18: 9489–9499.
- Yan Y.H., Winarto A., Mansjoer I., Hendrickson A. Parvalbumin, calbindin, and calretinin mark distinct pathways during development of monkey dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Neurobiol.* 1996. 31: 189–209.
- Yang G., Masland R.H. Direct visualization of the dendritic and receptive fields of directionally selective retinal ganglion cells. *Science.* 1992. 258: 1949–1952.
- Yukie M., Iwai E. Direct projection from the dorsal lateral geniculate nucleus to the prestriate cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 1981. 201: 81–97.

VISUAL PARALLEL CHANNELS. THIRD CHANNEL

N. S. Merkulyeva^{a, #}

^a Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint-Petersburg, Russia

[#] e-mail: mer-natalia@yandex.ru

Visual system of mammals consists of several, at least, three, retino-thalamo-cortical parallel channels (X, Y, and W, in carnivores; Parvocellular, Magnocellular, and Koniocellular, in primates). Neurons containing them are different in soma size, dendritic arborization, axon thickness, altogether defining their receptive fields properties. Plural experimental and theoretical studies together with reviews are devoted to the structure and functioning of two channels (X/Parvo and Y/Magno). Herewith peculiarities of the third, W/Konio channel, for many years were out of high investigative interest, and only recently it has become under the complicated research. The aim of the present review is a comparative analysis of the facts about structure and functioning of third visual channel in Carnivora and Primates mammals.

Keywords: visual channels, Koniocellular system, X/Y/W neurons, vision evolution

УДК 612.821

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА 5-HTTLPR ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2021 г. Е. А. Прошина^{1,*}, А. В. Бочаров^{1,2}, А. Н. Савостьянов^{1,2,3}, Г. Г. Князев¹

¹ Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

³ Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

*e-mail: proshinaea@physiol.ru

Поступила в редакцию 05.03.2021 г.

После доработки 24.04.2021 г.

Принята к публикации 26.04.2021 г.

Полиморфизм гена транспортера серотонина 5-HTTLPR является одним из самых изучаемых маркеров серотонинергической системы. Научный интерес к его изучению обусловлен тем, что во многих работах была показана связь короткого аллеля (S) с развитием ряда психических заболеваний. В ряде работ также показано, что разные аллели 5-HTTLPR ассоциированы с разными паттернами биоэлектрической активности мозга в условиях покоя или при выполнении тестовых заданий. Однако, несмотря на достаточно большое количество исследований этого маркера, их результаты зачастую противоречат друг другу. Возможными причинами несогласованности результатов могут являться игнорирование сложной структуры гена SLC6A4, неоднородность выборок, а также разница используемых методик. Цель нашей работы состоит в том, чтобы на основе обзора литературы провести комплексный анализ психологических, поведенческих, генетических и нейрофизиологических данных, что позволит обобщить эффекты, связанные с полиморфизмом 5-HTTLPR, а также, по крайней мере отчасти, объяснить неоднозначность полученных разными авторами результатов.

Ключевые слова: полиморфные варианты гена транспортера серотонина, 5-HTTLPR, ЭЭГ, фМРТ, личность

DOI: 10.31857/S0044467721060071

ВВЕДЕНИЕ

В этиологии аффективных расстройств существенная роль отводится генетическим факторам. Однако из-за сложной полигенной природы и возможных эффектов внешней среды изучение роли генетических факторов в развитии заболеваний сталкивается со значительными сложностями. По всей видимости, предрасположенность к аффективным расстройствам связана с особенностями активности нейротрансмиттерных систем мозга. Одной из главных систем, традиционно связываемой с расстройствами настроения, и в частности депрессией, считается серотониновая система (Бохан и др., 2013). Обширные серотонинергические проекции (Kohler, Steinbusch, 1982; Peyron et al., 1998; Hornung, 1990, 2003) обуславливают множество поведенческих реакций, включая цир-

кадные ритмы, уровень сытости и настроение (Bauer et al., 2002; Kranz et al., 2010; Homberg, Lesch, 2011), участвуют в обеспечении когнитивных функций, модулируя активность холинергических нейронов (Cassel, 1995). Серотонинергические нейроны значимы для осуществления таких сложных форм поведения, как формирование социальных отношений в популяции (Raleigh, 1991). Нарушения функционирования серотонинергической системы в совокупности с факторами внешней среды могут приводить к неблагоприятным последствиям: развитию антисоциального, агрессивного поведения (Dolan et al., 2001), склонности к суициду (Arango et al., 2003), депрессии (Lesch, 1997).

Клинические исследования показали эффективность лекарств, увеличивающих концентрацию серотонина в синапсе при лече-

нии депрессии (van Praag, 1998), что и положило начало изучению полиморфизмов генов серотонинергической системы: гена переносчика серотонина, гена моноаминоксидазы А, генов рецепторов серотонина, а также ключевых ферментов биосинтеза серотонина — генов триптофангидроксилаз 1 и 2 (Лебедева и др., 2016). Все они рассматриваются как гены-кандидаты, ассоциированные с выраженностью различных форм поведения. Значительное внимание исследователей привлекает ген транспортера серотонина (5-НТТ), являющийся одним из маркеров индивидуальной вариативности серотонинергической функции. Он отвечает за процесс обратного захвата серотонина в синапсах (Lesch et al., 2002). Осуществляя перенос серотонина из синаптической щели в цитоплазму серотонинового нейрона или глиальной клетки, он регулирует силу и продолжительность воздействия серотонина на пресинаптические и постсинаптические 5-НТ-рецепторы (Blakeley, 1994; Lesch, 1997). Интерес исследователей к транспортеру серотонина связан с тем, что ингибиторы обратного захвата серотонина широко используются в психиатрии для терапии депрессии, тревожности и других заболеваний. Серотониновый транспортер и рецепторы являются мишенями для антидепрессантов (Куликов, Попова, 1991; Ramamoorthy et al., 1993; Horschitz et al., 2001) и анксиолитиков (De Vry et al., 1993; Barrett, Vanover, 1993; Handley, 1995).

Для того чтобы упростить задачу исследования сложных психических заболеваний, логичным представляется поиск промежуточных звеньев, находящихся между внешними проявлениями (например, поведенческими или клиническими) и генетическими предпосылками, так называемых эндофенотипов (Gottesman and Shields, 1972; Gottesman and Gould, 2003). Концепция эндофенотипов позволяет обнаружить точно измеряемые параметры, которые, например, могут представлять собой оценку нейроанатомических, биохимических, эндокринных, психологических характеристик. Было высказано предположение, что эндофенотипы более непосредственно отражают влияние генов (Gottesman, Shields, 1972; Gottesman, Gould, 2003), чем поведенческие фенотипические характеристики. В области нейронаук в роли эндофенотипов могут выступать показатели ЭЭГ или специфические паттерны гемодинамической активности мозга, выявляемые с помо-

щью фМРТ. Исследования подтверждают, что проще выявить влияние генов-кандидатов на данные нейровизуализации, чем на поведенческие фенотипы (Meyer-Lindenberg, 2012). Среди поведенческих/когнитивных эндофенотипов большого депрессивного расстройства наибольшая связь с генетическими факторами была обнаружена для шкалы самооценки депрессии Бека-II и уровня нейротизма, определяемого по личностному опроснику Айзенка (Glahn et al., 2012), кроме того, надежными показателями являются нарушения памяти и внимания (Murphy et al., 1999; Watkins et al., 1996). Эндофенотипы могут быть полезны в классификации и диагностике заболеваний.

Аффективные расстройства характеризуются как генетической неоднородностью, так и разнообразием проявлений, в связи с чем необходимо применение комплексного подхода к их изучению. В наблюдающейся ситуации, когда разные авторы приходят к противоречивым выводам, вероятно, более надежные результаты дадут исследования эндофенотипов, а также взаимодействий ген-ген, ген-среда (Mandelli et al., 2009). В связи с этим в настоящем обзоре мы обобщили данные исследований паттернов активности головного мозга, личностных характеристик, культурных и этнических, возрастных и половых различий, сопряженных с полиморфизмом 5-НТТLPR, который на данный момент является наиболее изученным. По нашему мнению, это позволит создать целостное представление об эффектах, с ним связанных, а также отчасти объяснить противоречивость существующих результатов.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА SLC6A4

5-НТТ человека кодируется геном SLC6A4, который локализован на 17-й хромосоме (17q11.2) (Gelernter, 1995). Промотор гена 5-НТТ у человека содержит расположенные в 1000 пар нуклеотидов (п.н.) от сайта инициации транскрипции вариативные повторы элементов длиной 20–23 п.н. К их числу относятся короткий аллель (S), состоящий из 14 повторов, и длинный аллель (L), состоящий из 16 повторов (Murphy et al., 2004). Кроме того, был обнаружен полиморфный маркер rs25531, представляющий собой однонуклеотидный полиморфизм A/G, неравновесно сцепленный с 5-НТТLPR-полиморфизмом, так что вариант G встречается только у носи-

телей L-аллеля. Было обнаружено, что аллель L/G подобен S-аллелю по функциям (Hu, 2005). До открытия этого факта около 15% индивидов ошибочно причислялись к группе носителей L-аллеля, что могло оказать влияние на результаты ранних исследований, приводя к ложноположительным или ложноотрицательным результатам.

Присутствие L-аллеля связывают с более высоким уровнем экспрессии гена по сравнению с коротким аллелем (Lesch, 1996; Lesch, Mössner, 1998). S-аллель связывают со сниженной экспрессией гена (Lesch, 1996), со снижением поглощения серотонина приблизительно на 50% (Heils, 1996; Collier, 1996). Существует целый ряд исследований, показавших ассоциацию S-аллеля гена транспортера серотонина с риском возникновения депрессии (Caspi et al., 2003), нейротизмом (Lesch et al., 1996), суицидальным поведением (обзор Li, He, 2007), восприимчивостью к стрессу, приводящей к развитию аффективных патологий (Beevers et al., 2009) и с другими негативными последствиями для психики. Однако в некоторых исследованиях наличие этих ассоциаций опровергается, кроме того, обнаружена связь S-аллеля с рядом преимуществ в когнитивной сфере (Homberg, Lesch, 2011). Необходимо отметить, что на результаты исследований могут оказывать влияние использование разных видов психологических опросников, а также неоднородность выборов.

Более детальный анализ полиморфизма 5-HTTLPR показал наличие дополнительных “под-аллелей”, так что S-аллель разбивался на четыре подкласса (“под-аллели” 14-A, 14-B, 14-C, 14-D), а аллель L – на шесть подклассов (16-A, 16-B, 16-C, 16-D, 16-E, 16-F). Кроме того, в японской популяции были выявлены редкие аллели 15, 19, 20 и 22 (Nakamura et al., 2000). Недавние исследования на большой выборке обнаружили существование очень редких “длинных” аллелей с 17, 18, 20 и 22 повторами (Haberstick et al., 2014). В то же время было показано, что именно два аллеля: 14 (S) и 16 (L) – практически полностью доминируют во всех человеческих расах.

Немногим позже (после открытия 5-HTTLPR-полиморфизма в 1996 году) во втором интроне гена SLC6A4 (STin2) был выявлен полиморфный участок, обусловленный изменением числа tandemных повторов (VNTR), с двумя частыми (10 и 12 повторов) и одним редким (9 повторов) аллелями. Этот полимор-

физм выполняет роль аллель-зависимого усилителя экспрессии гена, т.е. усиливающий эффект полиморфизма зависит от количества повторов в аллеле и является разным для аллелей 9, 10 и 12 (Fiskerstrand et al., 1999).

В 2008 г. в промоторном участке гена SLC6A4 был обнаружен еще один точечный полиморфизм – rs25532, также локализованный вблизи 5-HTTLPR. Данный полиморфизм влияет на активность комбинации полиморфизмов 5-HTTLPR и rs25531. Вариант с сочетанием L-аллеля по 5-HTTLPR-полиморфизму с A- и C-аллелями по полиморфизмам rs25531 и rs25532 обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена SLC6A4. Дальнейшие исследования выявили дополнительные однонуклеотидные полиморфизмы, среди которых есть функционально значимые: G56A во втором экзоне, который ассоциирует с предрасположенностью к аутизму у мужчин (Sutcliffe et al., 2005), и I425V в девятом экзоне, который предположительно связан с ОКР-подобным поведением (Ozaki et al., 2003; Delorme et al., 2005).

Ген SLC6A4 обладает сложной гаплотипической структурой, чем, по одной из озвученных гипотез, может объясняться проблема неоднозначности результатов, полученных разными авторами. Согласно этой гипотезе, полиморфизм 5-HTTLPR – это лишь один из многих полиморфизмов гена SLC6A4, влияющих на предрасположенность к психическим заболеваниям. Поскольку риск заболеваний определяется комбинацией из нескольких полиморфизмов, результаты, полученные при помощи изучения только 5-HTTLPR, оказываются неоднозначными. Существует вероятность, что полиморфизмы, локализованные внутри или около сайтов связывания microRNA, могут оказывать сильное воздействие на экспрессию гена SLC6A4, а следовательно, и на функции переносчика серотонина. Инсерционно-делеционный полиморфизм 5-HTTLPR на данный момент является наиболее известным и изученным, в то время как данные о роли других полиморфизмов в этой области все еще скудны и противоречивы (Perroud et al., 2010).

ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПОЛИМОРФИЗМОМ 5-HTTLPR

Существующие данные подтверждают наличие половых различий, связанных с поли-

морфизмом 5-HTTLPR. Половые различия могут быть более выраженными в определенных возрастных группах. Eley и соавт. (Eley et al., 2004) обнаружили значительный риск развития депрессивных симптомов у носителей SS-генотипа в выборке 10–20 лет, но только у девочек и девушек в группе с высоким уровнем влияния неблагоприятных факторов окружающей среды. Кроме того, была обнаружена взаимосвязь S-аллеля и депрессивных симптомов, однако результат не перешел порог статистической значимости. Расстройства настроения встречаются в течение жизни у женщин в два раза чаще, чем у мужчин, что, вероятнее всего, связано с гормональными колебаниями (Steiner et al., 2003).

В исследовании Sjöberg и соавт. (Sjöberg et al., 2006) было обнаружено, что мальчики и девочки – носители S-аллеля 5-HTTLPR – реагируют на разные негативные факторы окружающей среды. В развитии депрессивных симптомов у девочек участвуют факторы, связанные с отношениями между людьми. На подростков мужского пола большее влияние оказывают факторы, связанные с социальным статусом. У них развиваются другие виды патологического поведения, которые можно рассматривать как мужской вариант депрессивного расстройства, однако при этом наблюдаются инвертированные баллы по шкале самооценки депрессии (Depression Self-Rating Scale of the DSM-IV) (Sjöberg et al., 2006). В исследованиях, где сравнивались группы подростков и пожилых людей, у подростков (особенно мужского пола) было обнаружено отсутствие взаимосвязи между S-аллелем 5-HTTLPR и стрессовыми ситуациями в развитии депрессии (обзор Uher, McGuffin, 2010).

Исследования на клинической выборке пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством, показали, что у женщин генотип SS связан с предрасположенностью к развитию депрессии при наличии стрессовых ситуаций в жизни, тогда как у мужчин эта предрасположенность связана с генотипом LL (Brummett et al., 2008). Таким образом, был выявлен противоположный эффект взаимодействия генотип-окружающая среда у мужчин и женщин. Gressier и соавт. также (Gressier et al., 2016) обнаружили, что 5-HTTLPR-полиморфизм по-разному связан с возникновением аффективных расстройств в зависимости от пола. У женщин была найдена связь S-

аллеля с повышенным риском депрессии, симптомами депрессии, тревожностью и ее симптомами, симптомами интернализации, в то время как у мужчин была обнаружена связь с повышенной агрессивностью, расстройствами поведения, симптомами экстернализации. Кроме того, наличие стрессовых жизненных событий усиливало выявленные корреляции. Данные различия начинаются с подросткового возраста и имеют непостоянный характер у пожилых людей, что, вероятно, связано с гормональными колебаниями (Gressier et al., 2016).

В закономерностях активности мозга также были обнаружены возрастные и половые различия, связанные с полиморфизмом 5-HTTLPR. Подробности будут приведены в разделах “Исследования методом фМРТ/ЭЭГ”.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 5-HTTLPR С ЛИЧНОСТНЫМИ ЧЕРТАМИ

В одном из первых исследований, посвященных изучению взаимосвязи между полиморфизмом 5-HTTLPR и выраженностью основных черт личности, она была обнаружена для проявлений нейротизма (Lesch et al., 1996). В работе сообщается, что полиморфизм гена транспортера серотонина обуславливает 3–4% популяционной вариабельности нейротизма. В двух выборках, в которых преобладали мужчины, носители S-аллеля набрали больше баллов по шкале “Нейротизм” личностного опросника NEO (NEO-PI-R) (Costa, McCrae, 1992), чем лица с LL-генотипом. Были обнаружены также более низкие показатели доброжелательности (agreeableness) у носителей S-аллеля. Баллы по шкале “Избегание вреда” трехмерного опросника личности (TPQ), которая концептуально связана с беспокойством (Cloninger, 1987), были выше в S-подгруппе. На основе полученных данных было сделано предположение, что наличие S-аллеля положительно коррелирует с тревожностью и депрессией (Lesch et al., 1996).

Начиная с первого сообщения о связи 5-HTTLPR и нейротизма, было предпринято множество попыток воспроизведения этих данных. Некоторые из авторов, вслед за Lesch и соавт., исследовали связь полиморфизма 5-HTTLPR и нейротизма, определенного с помощью пятифакторного личностного опросника NEO PI (Ball et al., 1997; Nakamura et al., 1997; Gelernter et al., 1998; Deary et al.,

1999; Flory et al., 1999; Kumakiri et al., 1999; Du et al., 2000; Greenberg et al., 2000; Stoltenberg et al., 2002; Umekage et al., 2003; Sen et al., 2004). Исследования дали противоречивые результаты, в связи с чем встал вопрос о силе данной связи и методологических условиях, при которых она обнаруживается.

Метаанализ, проведенный Schinka и соавт. (Schinka et al., 2004), объединил 26 исследований, в результате изучения которых не было выявлено достоверной связи между тревожностью и наличием короткой формы полиморфизма 5-HTTLPR. Однако последующий анализ показал, что значительное влияние на результат оказывает выбор метода определения уровня тревожности. Так как в разных моделях шкала “тревожность” включает в себя разные субшкалы, можно предположить, что и измеряемые конструкты будут несколько разными (Schinka et al., 2004). Другие потенциальные факторы (страна исследования, тип выборки — здоровые испытуемые или клинические испытуемые) не оказали существенного влияния на результаты (Schinka et al., 2004). Было показано, что существует достоверно значимая ассоциация между полиморфизмом 5-HTTLPR и тревожностью, определяемой с помощью пятифакторной модели личности (FFM) (Schinka, 2004).

В метаанализе, проведенном Sen и соавт. (Sen et al., 2004), была обнаружена погранично значимая ассоциация между 5-HTTLPR и личностными характеристиками, связанными с тревожностью. Авторы делают вывод о том, что различия в выборках и методах измерения личностных характеристик могли оказывать влияние на результаты исследований в этой области (Sen et al., 2004). Существуют исследования на детской выборке 9–15 лет, которые показали значительно более высокий уровень нейротизма и более низкий уровень открытости, доброжелательности и добросовестности у гомозигот по S-аллелю (Harro et al., 2009). Однако на выборке 18-летних подобные результаты не были обнаружены, что может быть связано с использованием ими автореферентных опросников, в то время как в младшей группе наблюдений опросники заполнялись родителями (Harro et al., 2009).

Согласно имеющимся данным, нейротизм тесно связан с аффективными расстройствами (Jeronimus et al., 2016; Karg et al., 2011). Высокий уровень нейротизма обуславливает повышенный риск развития таких психиат-

рических заболеваний, как депрессия и наркомания, который не ослабевает в онтогенезе (Jeronimus et al., 2016).

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 5-HTTLPR С ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К РАЗВИТИЮ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

S-аллель 5-HTTLPR также связывают с вероятностью развития ряда психиатрических заболеваний. Было обнаружено, что S-аллель увеличивает риск развития депрессии у лиц, ранее подвергшихся влиянию стрессовых ситуаций (Caspi et al., 2003). В частности, воздействие хронического стресса, будь то межличностные конфликты, ситуации опасности или угрозы жизни, считается хорошо известным фактором риска развития депрессии у носителей S-аллеля (Caspi et al., 2003; Risch et al., 2009).

Однако в ряде метаанализов не было обнаружено взаимосвязи между 5-HTTLPR-полиморфизмом и стрессовыми ситуациями в прогнозировании депрессии (например, Chipman et al., 2007; Munafò et al., 2009; Risch et al., 2009). Вместе с тем более поздние метаанализы выявили хоть и небольшую, но статистически значимую корреляцию (например, Clarke et al., 2010; Sharpley et al., 2014). В 2010 г. Uher и McGuffin провели метаанализ работ, посвященных исследованию взаимосвязи между 5-HTTLPR-полиморфизмом и стрессовыми событиями в прогнозировании депрессии. Ими было обнаружено, что исследования с использованием объективных методик или подробных интервью для оценки неблагоприятных условий окружающей среды показывали статистически значимые результаты, в отличие от кратких описаний испытуемыми своих субъективных ощущений (Uher, McGuffin, 2010). Эти авторы пришли к выводу, что существенная гетерогенность методологии в исследованиях, рассмотренных в предыдущих метаанализах, оказывала влияние на результаты и исключала возможность сделать общие выводы по всем опубликованным исследованиям (Uher, McGuffin, 2010).

Beevers и соавт. (Beevers et al., 2007) провели исследование на клинической выборке и обнаружили, что носители S-аллеля демонстрируют сильное смещение внимания в сторону слов, связанных с тревожными и дисфорическими эмоциональными состояниями.

Позже (Beevers et al., 2009) ими же было установлено, что в выборке здоровых взрослых испытуемых носители короткого аллеля 5-HTTLPR испытывают трудности при попытке отвлечь внимание как от печальных стимулов, так и от позитивных, по сравнению с гомозиготами по L-аллелю.

Здоровые испытуемые, носители S-аллеля, демонстрируют обостренную реакцию испуга (Brocke et al., 2006), а также испытывают трудности с отвлечением внимания от стимулов, связанных с угрозой жизни (Beevers et al., 2009; Fox et al., 2009; Osinsky et al., 2008). Связь между аллелем S и трудностями при попытках отстраниться от влияния эмоциональных раздражителей была обнаружена Gilman и соавт. (Gilman et al., 2015). Благодаря полученным данным было сделано предположение, что носители короткого аллеля 5-HTTLPR более восприимчивы к событиям жизненного стресса, что может приводить к развитию аффективных патологий (Beevers et al., 2009).

Одной из причин несогласованности литературных данных может быть тот факт, что сопряженность полиморфизма 5-HTTLPR со стрессом может относиться не к депрессии как таковой, а скорее к адекватным или неадекватным стратегиям регуляции эмоций. Miu и соавт. обнаружили, что носители SS-генотипа демонстрируют повышенную социальную тревожность и пониженную способность сознательно пересмотреть свое отношение к стимулам, связанным с негативными эмоциями (Miu et al., 2013). Такой подход называется переоценкой (reappraisal) (Giuliani, Gross, 2009; Sheppes, Gross, 2011; Szasz et al., 2011) и относится к адекватным способам эмоциональной регуляции социальной тревожности, в противовес неадекватным: избеганию ситуаций, связанных с коммуникациями, максимально “безопасным” поведением (Wells et al., 1995) и последующим навязчивым “прокручиванием” в голове одних и тех же мыслей (Mellings, Alden, 2000; Rachmann et al., 2000). Было доказано, что влияние 5-HTTLPR на симптомы социальной тревожности было опосредовано через переоценку (Miu et al., 2013). Предположительно, индивидуумы, гомозиготные по L-аллелю, в стрессовой ситуации больше, чем носители S-аллеля, склонны к переоценке ее значимости, что может препятствовать пагубному воздействию стресса на психическое здоровье (Knyazev et al., 2017). У носите-

лей S-аллеля стресс провоцирует появление повторяющихся навязчивых мыслей (руминаций), за которыми следуют безуспешные попытки их подавления, что в данной группе выступает в качестве медиатора между стрессом и депрессивными симптомами (Knyazev et al., 2017). Похожие эффекты наблюдались Clasen и соавт. (Clasen et al., 2011), Antypa и Van der Does (2010), которые обнаружили, что носители аллеля S имеют больше руминаций (навязчивых повторяющихся негативных мыслей) в условиях жизненного стресса, по сравнению с гомозиготами по L-аллелю.

Значительное число исследований, хотя и с неоднозначными результатами, было посвящено изучению связи полиморфизма 5-HTTLPR с суицидальным поведением. Однако мета-анализ на большой выборке с использованием поправок на неоднородность данных показал сильные положительные ассоциации между 5-HTTLPR и суицидальным поведением (обзор Li, He, 2007).

В отдельных исследованиях была обнаружена связь S-аллеля со следующими характеристиками: чрезмерным использованием интернета (Lee et al., 2008), ожирением (Lan et al., 2009), высокой частотой курения, злоупотреблением алкоголем, рецидивом алкогольной зависимости и склонностью к азартным играм (Feinn, 2005; Lerman, 2000; Perez de Castro, 2002).

ВЛИЯНИЕ КУЛЬТУРНЫХ И ЭТНИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ

Данные популяционной генетики показывают, что в частоте встречаемости аллелей L и S существуют статистически значимые географические различия и незначительные отклонения от концепции равновесия Харди-Вайнберга (Hardy, 1908; Weinberg, 1908). В результате изучения типичной европеоидной выборки было обнаружено, что около половины людей являются носителями LS-генотипа (49%), 32% являются гомозиготами по L-аллелю, 19% — носители SS-генотипа (Lesch et al., 1996; Murphy et al., 2004). У азиатов (японское население) SS-генотип, напротив, является самым распространенным. Было зафиксировано следующее распределение генотипов: 59% — SS, 37% — LS, около 5% — LL (Nakamura et al., 1997). У афроамериканцев большинство является носителями LL-генотипа (58–78%), частота SL-генотипа 17–37%,

частота SS-генотипа 4–9% (Williams et al., 2003).

На регуляцию эмоций у представителей разных генотипов 5-HTTLPR могут оказывать умеренное влияние культурные и этнические различия (например, обзор Kim, Sasaki, 2012). Коллективизм может выступать как адаптивная черта в снижении риска от пережитого стресса, что предположительно приводит к генетическому отбору аллеля S 5-HTTLPR в коллективистских культурах, таких как Япония и Китай (Chiao, Blizinsky, 2009; Chiao, 2010). В последних преобладают носители S-аллеля (Nakamura et al., 1997; Williams et al., 2003), однако у них короткий аллель связан со сниженной тревожностью и сниженным количеством расстройств настроения вследствие повышенного уровня коллективизма. Обнаруженные результаты приводят к предположению о том, что культурно-социальные ценности имеют адаптивное значение (Chiao, Blizinsky, 2010).

В настоящее время в литературе существует недостаток метаанализов на основе этнической принадлежности, которая является смешивающим фактором в фармакогенетических исследованиях. Этим можно объяснить, почему некоторые авторы не обнаруживают связи между 5-HTTLPR и эффективностью лечения антидепрессантами и ремиссией (Taylor et al., 2010).

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С S-АЛЛЕЛЕМ 5-HTTLPR

Было бы ошибочным считать наличие S-аллеля фактором, связанным лишь с уязвимостью по отношению к стрессовым ситуациям, приводящей к развитию ряда психических расстройств. Эволюционные принципы подразумевают, что полиморфизмы, оказывающие только прямые отрицательные эффекты, связанные с развитием болезней, имеют высокую вероятность исключения из генетического пула посредством естественного отбора. Вероятное объяснение состоит в том, что окружающая среда опосредует влияние в целом нейтральных генетических факторов (Uher, 2009). Это согласуется с гипотезой “дифференциальной восприимчивости”, которая говорит о том, что носители так называемых “аллелей риска”, восприимчивые к неблагоприятным условиям внешней среды, могут извлечь пользу от их отсутствия (Belsky,

2009). Известны исследования, в которых наличие S-аллеля связывалось с определенными преимуществами. Большинство данных, свидетельствующих о превосходстве носителей S-аллеля в ряде когнитивных задач, можно найти в обзоре Homberg и Lesch (2011).

Носители генотипа SS более склонны к соблюдению социальных норм (Lesch, 1997; Nakamura, 1997). Они более отзывчивы в ответ на социальную поддержку при профилактике и лечении депрессии (Taylor et al., 2006; Kaufman et al., 2004; Brummett et al., 2008). Было обнаружено, что в условиях принятия решений носители S-аллеля проявляют большее внимание к оценке вероятности выигрыша и лучшее визуальное планирование (Roiser, 2006). Наличие S-аллеля также связывают с рядом преимуществ в когнитивной сфере. Roiser и соавт. (2007) обнаружили, что в условиях истощения триптофана у здоровых испытуемых — носителей SS-генотипа более высокие показатели памяти и внимания, чем у L-гомозигот. Носители S-аллеля быстрее учатся избегать стимулы наказания в задаче пассивного избегания (Finger et al., 2007). В исследованиях азартных игр гомозиготные по короткому аллелю испытуемые демонстрируют следующее поведение: в ситуации с низкой вероятностью выигрыша предпочитают не рисковать, а в ситуации с высокой вероятностью выигрыша склонны идти на риск (Roiser et al., 2006). По всей видимости, носители S-аллеля склонны проявлять дезадаптивные условные реакции в трудных жизненных условиях, но умеют избегать риск, когда у них есть такая возможность (Homberg, Lesch, 2011).

Склонность избегать риск была обнаружена в некоторых других исследованиях, как, например, в задании “Balloon Analogue Risk Task”, где требовалось надуть воздушный шар как можно большего размера так, чтобы не допустить его взрыв (Crisan et al., 2009), а также в задаче принятия решения, связанной с финансовыми рисками (Kuhnen, Chiao, 2009). Результаты вышеприведенных исследований могут свидетельствовать о лучшей интеграции обратной связи (Althaus et al., 2009) и сдвиге внимания в сторону вариантов с большей вероятностью выигрыша (Borg et al., 2009).

На фенотипическом уровне S-аллель 5-HTTLPR ассоциирован с развитием тревожных черт у человека (Lesch et al., 1996; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004; Canli et al.,

2005; Hariri, Holmes, 2006; Homberg, Lesch, 2011). Тревожное поведение — это форма поведения, сопряженная с оценкой риска, такое поведение также связано с уровнем неопределенности или непредсказуемости в отношении исхода эмоционально значимых событий, часто когда возможны как положительные, так и отрицательные результаты (Cesara et al., 2013). Исходя из этого склонность носителей S-аллеля избегать риск в условиях опасности выглядит закономерной.

По данным исследовательской группы Н.В. Вольф (2015) гомозиготы по S-аллелю показывают более высокие оценки IQ по сравнению с LS- и LL-подгруппами. Было подтверждено предположение о том, что частота SS- и LS-генотипов выше в академической выборке выпускников ВУЗов, чем в контрольной группе деревенских жителей с низким образованием (Volf et al., 2015). В исследовании креативности той же группой было обнаружено, что испытуемые — носители S-аллеля — демонстрируют более высокие показатели вербальной креативности по сравнению с носителями генотипа LL. Носители генотипа SS показали более высокие показатели образной креативности по сравнению с носителями генотипов LS и LL (Volf et al., 2009).

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ фМРТ

Многочисленные исследования подтверждают, что активность в областях мозга, регулируемых серотонинергической нейротрансмиссией и имеющих решающее значение в регуляции эмоционального поведения, связана с полиморфизмом 5-HTTLPR. Серотонинопосредованные функциональные свойства человеческого мозга значительно влияют на способность человека адаптивно регулировать эмоции. Первое исследование в этой области с использованием нейровизуализации было проведено в 1999 г. Fallgatter и соавт. (Fallgatter et al., 1999), они связали наличие S-аллеля с повышенной активностью префронтальной коры во время задачи торможения ответа. Морфометрический анализ показал снижение объема серого вещества у носителей S-аллеля также в областях, критичных для обработки отрицательных эмоций: поясной извилины и миндалины (Pezawas et al., 2005).

Позднее с использованием метода фМРТ было доказано, что полиморфизм гена транс-

портера серотонина оказывает влияние на коннективность между ключевыми областями, участвующими в регуляции эмоций, такими как миндалины, префронтальная кора, передняя часть поясной извилины и островковая кора (Dannlowski et al., 2010; Hariri et al., 2002; Ma et al., 2014). В задании с предъявлением изображений гневных лиц было обнаружено, что активация миндалины была достоверно больше у носителей S-аллеля, так что этот эффект объяснял около 20% вариации активности миндалины, хотя по психометрическим данным разницы между группами носителей S-аллеля и L-гомозиготами обнаружено не было (Hariri et al., 2002). У носителей S-аллеля была обнаружена более высокая активность миндалевидного тела в ответ на негативные эмоциональные стимулы по сравнению с нейтральными стимулами (Dannlowski, 2007). Несколько фМРТ-исследований обнаружили корреляцию S-аллеля с пониженной коннективностью между префронтальной корой и миндалиной (Beevers et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Heinz et al., 2005; Pezawas et al., 2005), что может прояснить вопрос, почему носители S-аллеля испытывают трудности с регуляцией интенсивных эмоций.

Усиленный базовый метаболизм в лобных и лимбических структурах связан с повышенной вероятностью развития нарушений тревожного спектра, таких как депрессия, у гомозигот по S-аллелю (Graff-Guerrero et al., 2005). Даже в состоянии покоя носители S-аллелей показывают измененную гемодинамическую активность в эмоциогенных зонах головного мозга (Canli et al., 2006; Rao et al., 2007; Li et al., 2012), увеличение мозгового кровотока в миндалине и уменьшение в вентромедиальной префронтальной коре (Rao, 2006).

Влияние долгосрочного воздействия стресса на активность лобных областей мозга более выражена у носителей S-аллелей, чем у гомозигот по L-аллелю (Canli, 2006; Selvaraj et al., 2011). Dannlowski и соавт. (Dannlowski et al., 2007) показали, что у клинических пациентов генетическая восприимчивость к большому депрессивному расстройству (т.е. наличие S-аллеля) реализуется через дисфункциональную нейронную активность во время обработки эмоций.

Испытуемые с генотипом SS показали больший контраст в гемодинамических ответах между активационным и тормозящим условиями парадигмы “Стоп-сигнал” по сравнению с носителями генотипов LL и LS

(Савостьянов и др., 2014). При исследовании исполнительного контроля над поведением различия между носителями разных генотипов были локализованы в областях лобной коры и клина (затылочно-париетальной коры) (Ridderinkhof et al., 2004; Ramautar et al., 2006; Tsai et al., 2014).

У детей и подростков с генотипом SS была обнаружена более слабая функциональная коннективность в верхней медиальной лобной коре по сравнению с гомозиготами по аллелю L или гетерозиготами (Wiggins et al., 2012). Кроме того, имело место взаимодействие возраст — генотип, так что те, у кого был LL-генотип, имели самое резкое возрастное увеличение коннективности между задним центром и верхней медиальной лобной корой. Люди с генотипом SS, напротив, имели наименьшее возрастное увеличение силы коннективности (Wiggins et al., 2012). Были обнаружены и половые различия: так, Cerasa и соавт. (Cerasa et al., 2013), используя метод фМРТ, обнаружили, что женщины — носители генотипа SS, входящие в субклиническую группу по баллам тревожности, имеют больший объем правой миндалины — области, вовлеченной в эмоциональную регуляцию.

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ ЭЭГ

Исследования, проведенные на близнецах, показали связь генетических факторов и показателей ЭЭГ, таких как спектральная мощность (Christian, 1996; McGuire, 1998; van Beijsterveldt, 2002) и коннективность (измеренная когерентностью) между различными регионами коры (van Beijsterveldt, 1998). Модулирующий эффект полиморфизма 5-HTTLPR на активность ЭЭГ на уровне отведений в состоянии покоя при закрытых глазах был изучен Lee и соавт. (Lee et al., 2011). Была выявлена глобальная тенденция к повышению региональной мощности ЭЭГ во всех частотных диапазонах и корковых областях у носителей L-аллеля по сравнению с носителями S-аллеля (Lee et al., 2011).

В ряде исследований изучалась сопряженность полиморфизма 5-HTTLPR с асимметрией ЭЭГ как в покое, так и при выполнении задач. Bismark и соавт. (2010) обнаружили, что при регистрации ЭЭГ-покоя у носителей S-аллеля, в отличие от L-гомозигот, наблюдается асимметрия спектральной мощности в альфа-диапазоне с большей активностью в

правой префронтальной коре, что было проинтерпретировано ими как результат влияния значительной стрессовой ситуации в жизни.

Papousek и соавт. (2013) обнаружили уменьшение альфа-мощности правого полушария во время просмотра видеороликов, содержащих травматический контент, у носителей короткого аллеля, который практически отсутствовал у участников-носителей LL-генотипа, что было связано, по мнению авторов, с тенденцией сдерживания реакций в ответ на негативные эмоции. Вместе с предыдущими исследованиями группы полученные результаты свидетельствуют об ассоциации между серотонинергической системой и саморегуляцией, связанной с мотивацией избегания, и ассоциации между дофаминергической системой и саморегуляцией, связанной с мотивацией достижения (Papousek et al., 2013).

Известны ЭЭГ-исследования, свидетельствующие о том, что реактивные биоэлектрические изменения на стресс у L-гомозигот и носителей S-аллеля не отличаются. Однако, по всей видимости, у носителей S-аллеля эти реакции выступают триггером в развитии психопатологических симптомов, и супрессором у гомозигот по L-аллелю. Эти данные свидетельствуют о том, что разница генотипов обуславливает не просто специфическую чувствительность к стрессу, а скорее различные способы справиться со стрессом, которые отличаются у носителей S-аллеля и гомозигот по L-аллелю (Knyazev et al., 2017).

Недавние исследования на детской выборке (девочки 7–12 лет) показали, что носители генотипа LL демонстрируют более высокие альфа- и бета-связанные с событием спектральные пертурбации (event-related spectral perturbations, ERSP) в теменной и затылочной коре после предъявления сигнала торможения движения, чем носители аллеля S, это может свидетельствовать о большей предрасположенности носителей S-аллеля к нарушениям когнитивного контроля (Vocharov et al., 2019).

В исследовании на уровне источников ЭЭГ с помощью методов граф-теоретического анализа было обнаружено, что носители S-аллеля, по сравнению с L-гомозиготами, имеют более низкий показатель малого мира в тета-диапазоне, но более высокий показатель малого мира в диапазоне альфа-2. Было

выдвинуто предположение о том, что эта диссоциация отражает предрасположенность к эмоциональным расстройствам, присущую носителям S-аллелей, и, с другой стороны, их превосходство в некоторых когнитивных областях (Proshina et al., 2018).

Вольф и соавт. проанализировали влияние полиморфизма 5-HTTLPR на активность ЭЭГ на уровне электродов и мозговых источников в состоянии покоя при закрытых глазах. Наиболее выраженные различия были обнаружены между носителями генотипов SS и SL, причем на этот эффект оказывали влияние пол и возраст испытуемых (Volf, 2015, 2016). Было показано, что женщины с генотипом LS имели большую спектральную мощность ЭЭГ по сравнению с мужчинами с тем же генотипом в широком диапазоне частот ЭЭГ. В группе мужчин носители генотипа SS имели более высокие оценки плотности распределения электрических источников в левой нижней теменной доле по сравнению с группой LL, но только в частотных диапазонах альфа-2 и альфа-3 (Volf et al., 2015).

Той же группой авторов позже (2016) было обнаружено, что для носителей генотипа SS в пожилом возрасте характерно усиление десинхронизации ЭЭГ задних корковых областей по сравнению с группой молодых испытуемых того же генотипа, что выражалось в снижении плотности источников тока в диапазонах дельта- и бета-1. У L-гомозигот эффект был выражен в меньшей степени и проявлялся только в дельта-диапазоне.

Среди гетерозигот в группе пожилых женщин (55–80 лет) по данным анализа ЭЭГ была обнаружена более высокая плотность распределения источников тока в лобной и височной коре по сравнению с молодыми женщинами (Volf et al., 2016). Возрастные различия были более выражены у SS- и LL-генотипов в правом полушарии, у носителей LS-генотипа в левом полушарии (Volf et al., 2016). В исследовании с участием пожилых мужчин носители LS-генотипа имели более низкие показатели интегральной мощности тета- и альфа-1-ритмов по сравнению с гомозиготами, у которых не было обнаружено различий (Белоусова и др., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных позволяет предположить, что будущие исследования психических расстройств должны основываться

на сочетанном использовании психологических, нейробиологических, генетических, социокультурных и других показателей, что будет способствовать более точной диагностике заболеваний и выявлению групп риска, а также прогнозированию эффективности лечения. В настоящее время диагностика аффективных расстройств врачом-психиатром зачастую ограничивается исследованием клинических симптомов, а также показателей психологических тестов. Однако, по нашему мнению, паттерны активности мозга также являются объективными показателями, которые находятся на границе между генетическими предпосылками и внешними проявлениями заболеваний, и могут при условии принятия общих стандартов диагностики аффективных расстройств рассматриваться в качестве эндофенотипических симптомов. Приведенные в обзоре данные ЭЭГ и фМРТ, психологических опросников и поведенческие данные свидетельствуют о прямом или косвенном повышении чувствительности к эмоционально значимым стимулам у носителей S-аллеля 5-HTTLPR. Эта чувствительность, предположительно, делает носителей S-аллеля эмоционально лабильными, что приводит к риску возникновения длительных функциональных и структурных изменений, связанных с депрессивной симптоматикой.

В связи с этим перспективной на будущее является разработка экспериментальных парадигм, которые бы учитывали сложную структуру гена SLC6A4, его полиморфизмов и их взаимодействий. Генетические варианты в пределах гена SLC6A4 или другого родственного гена могут представлять собой дополнительные факторы стратификации, чем в высокой степени может обуславливаться неоднородность имеющихся в современной литературе данных. Дополнительными факторами, оказывающими влияние на результаты исследований, являются этническая принадлежность, возраст и пол испытуемых, влияние внешней среды, использование разными исследователями разных опросников для определения одного и того же показателя. Дополнительно необходимо изучить вопрос о специфичности обнаруживаемых эффектов к серотонинергической системе, так как известно ее участие в контроле деятельности других нейромедиаторных систем, прежде всего ГАМК-ергической и моноаминергической. Учитывая стремительное развитие мето-

дов изучения генетических взаимодействий, есть вероятность, что будущие психогенетические исследования позволят раскрыть механизмы, лежащие в основе формирования патогенеза аффективных расстройств.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект № 20-013-00404, проведение исследования, проект № 20-413-543001, подготовка статьи) и за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (№ темы АААА-А21-121011990039-2, подготовка статьи).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белоусова Л.В., Вольф Н.В., Базовкина Д.В. Зависимость связанных со старением изменений фоновой активности мозга от полиморфизма гена транспортера серотонина 5-HTTLPR у мужчин. *Физиол. чел.* 2018. 44 (4): 1–8.
- Бохан Н.А., Иванова С.А., Левчук Л.А. Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения. 2013.
- Куликов А.В., Попова Н.К. Формы агрессивного поведения и их генетическая детерминация. Успехи современной генетики. М.: Наука, 1991. 17: 131–152.
- Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараиш О.Л. Связь полиморфных вариантов генов серотонинэргической системы с депрессией и ишемической болезнью сердца (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2016. 31 (3): 16–22.
- Савостьянов А.Н., Синякова Н.А., Львова М.Н., Левин Е.А., Залешин М.С., Кавай-оол У.Н., Науменко В.С. Взаимосвязь уровня тревожности с полиморфными вариантами гена серотонинового транспортера у русских и тувинцев. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2014. 18 (4/3): 1268–1280.
- Althaus M., Groen Y., Wijers A.A., Mulder L.J., Minderaa R.B., Kema I.P. Differential effects of 5-HTTLPR and DRD2/ANKK1 polymorphisms on electrocortical measures of error and feedback processing in children. *Clin Neurophysiol.* 2009. 120: 93–107.
- Antypa N., Van der Does A.J.W. Serotonin transporter gene, childhood emotional abuse and cognitive vulnerability to depression. *Genes, Brain and Behavior.* 2010. 9: 615–620.
- Arango V., Huang Y.Y., Underwood M.D., Mann J.J. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J. Psychiatr. Res.* 2003. 37: 375–386.
- Ball S.A., Tennen H., Poling J.C., Kranzler H.R., Rounsaville B.J. Personality, temperament, and character dimensions and the DSM-IV personality disorders in substance abusers. *Journal of abnormal psychology.* 1997. 106 (4): 545.
- Barrett J.E., Vanover K.E. 5-HT receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs: models, mechanisms and future directions. *Psychopharmacology.* 1993. 112 (1): 1–12.
- Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Möller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2002. 3 (1): 5–43.
- Beevers C.G., Gibb B.E., McGeary J.E., Miller I.W. Serotonin transporter genetic variation and biased attention for emotional word stimuli among psychiatric inpatients. *J Abnorm Psychol.* 2007. 116: 208–212.
- Beevers C.G., Wells T.T., Ellis A.J., McGeary J.E. Association of the serotonin transporter gene promoter region 5-HTTLPR polymorphism with biased attention for emotional stimuli. *J Abnorm Psychol.* 2009. 118: 670–681.
- Belsky J., Jonassaint C., Pluess M., Stanton M., Brummett B., Williams R. Vulnerability genes or plasticity genes? *Mol Psychiatry.* 2009. 14: 746–754.
- Bismark A.W., Moreno F.A., Stewart J.L., Towers D.N., Coan J.A., Oas J., Erickson R.P., Allen J.J.B. Polymorphisms of the HTR1a allele are linked to frontal brain electrical asymmetry. *Biol Psychology.* 2010. 83: 153–158.
- Blakely R.D., Defelice L.J., Hartzell H.C. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol.* 1994. 196: 263–281.
- Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Tamozhnikov S.S., Saprigyn A.E., Proshina E.A., Astakhova T.N., Knyazev G.G. Impact of polymorphisms in the serotonin transporter gene on oscillatory dynamics during inhibition of planned movement in children. *Brain Sci.* 2019. 9: 311.
- Borg J., Henningsson S., Saijo T., Inoue M., Bah J., Westberg L. Serotonin transporter genotype is associated with cognitive performance but not regional 5-HT1A receptor binding in humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009. 12: 783–792.
- Brocke B., Armbruster D., Muller J., Hensch T., Jacob C.P., Lesch K.P. Serotonin transporter gene variation impacts innate fear processing: Acoustic startle response and emotional startle. *Mol Psychiatry.* 2006. 11: 1106–1112.
- Brummett B.H., Boyle S.H., Siegler I.C., Kuhn C.M., Ashley-Koch A., Jonassaint C.R. Effects of environmental stress and gender on associations among symptoms of depression and the serotonin transporter gene linked polymorphic region (5-HTTLPR). *Behav Genet.* 2008. 38: 34–43.

- Canli T., Qiu M., Omura K., Congdon E., Haas B.W., Amin Z., Herrmann M.J., Constable R.T., Lesch K.P. Neural correlates of epigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006. 103: 16033–16038.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003. 301: 386–389.
- Cassel J.C., Jeltsch H. Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications. *Neuroscience*. 1995. 69 (1): 1–41.
- Cerasa A., Quattrone A., Piras F., Mangone G., Magariello A., Fagioli S., Spalletta G. 5-HTTLPR, anxiety and gender interaction moderates right amygdala volume in healthy subjects. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2014. 9 (10): 1537–1545.
- Chiao J.Y., Blizinsky K.D. Culture–gene coevolution of individualism–collectivism and the serotonin transporter gene. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009. 277 (1681): 529–537.
- Chipman P., Jorm A.F., Prior M., Sanson A., Smart D., Tan X., Easteal S. No interaction between the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and childhood adversity or recent stressful life events on symptoms of depression: Results from two community surveys. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007. 144 (4): 561–565.
- Christian J.C., Morzorati S., Norton J.A., Williams C.J., Oconnor S., Li T.K. Genetic analysis of the resting electroencephalographic power spectrum in human twins. *Psychophysiology*. 1996. 33: 584–591.
- Clarke H., Flint J., Attwood A.S., Munafo M.R. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol. Med*. 2010. 40: 1767–1778.
- Clasen P.C., Wells T.T., Knopik V.S., McGeary J.E., Beevers C.G. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms moderate effects of stress on rumination. *Genes, Brain and Behavior*. 2011. 10 (7): 740–746.
- Cloninger C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry*. 1987. 44: 573–588.
- Collier D.A., Stöber G., Li T., Heils A., Catalano M., Di D.B., Müller C.R. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular psychiatry*. 1996. 1 (6): 453–460.
- Costa P.T., McCrae R.R. Revised NEO personality factor inventory (NEO PI-R) and NEO five factor inventory. Professional manual. Odessa: Psychological Assessment Resources. 1992.
- Crisan L.G., Pana S., Vulturar R., Heilman R.M., Szekely R., Druga B. Genetic contributions of the serotonin transporter to social learning of fear and economic decision making. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2009. 4: 399–408.
- Dannlowski U., Konrad C., Kugel H., Zwieterlood P., Domschke K., Schoning S., Ohrmann P., Bauer J., Pyka M., Hohoff C., Zhang W.Q., Baune B.T., Heindel W., Arolt V., Suslow T. Emotion specific modulation of automatic amygdala responses by 5-HTTLPR genotype. *Neuroimage*. 2010. 53: 893–898.
- Delorme R., Betancur C., Wagner M., Krebs M.O., Gorenwood P., Pearl P. Support for the association between the rare functional variant I425V of the serotonin transporter gene and susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiat*. 2005. 10: 1059–1061.
- De Vry J., Glaser T., Schuurman T., Schreiber R., Trauber J. 5-HT 1A receptors in anxiety. In *New concepts in anxiety*. 1991. 94–129.
- Deary I.J., Battersby S., Whiteman M.C., Connor J.M., Fowkes F.G.R., Harman A. Neuroticism and polymorphisms in the serotonin transporter gene. *Psychological Medicine*. 1999. 29 (3): 735–739.
- Dolan M., Anderson I.M., Deakin J.F.W. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *The British Journal of Psychiatry*. 2001. 178 (4): 352–359.
- Du L., Bakish D., Hrdina P.D. Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits. *Psychiatric genetics*. 2000. 10 (4): 159–164.
- Eley T.C., Sugden K., Corsico A., Gregory A.M., Sham P., McGuffin P., Craig I.W. Gene–environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Molecular psychiatry*. 2004. 9 (10): 908–915.
- Fallgatter A.J., Jatzke S., Bartsch A.J., Hamelbeck B., Lesch K.P. Serotonin transporter promoter polymorphism influences topography of inhibitory motor control. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1999. 2: 115–120.
- Feinn R., Nellissery M., Kranzler H.R. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005. 133B: 79–84.
- Finger E.C., Marsh A.A., Buzas B., Kamel N., Rhodes R., Vythilingham M., Blair J.R. The impact of tryptophan depletion and 5-HTTLPR genotype on passive avoidance and response reversal instrumental learning tasks. 2007. *Neuropsychopharmacology*. 32 (1): 206–215.
- Fiskerstrand C.E., Lovejoy E.A., Quinn J.P. An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele depen-

- dent differential enhancer activity in embryonic stem cells. *FEBS letters*. 1999. 458 (2): 171–174.
- Flory J.D., Manuck S.B., Matthews K.A., Muldoon M.F. Serotonergic function in the central nervous system is associated with daily ratings of positive mood. *Psychiatry Research*. 2004. 129 (1): 11–19.
- Fox E., Ridgewell A., Ashwin C. Looking on the bright side: biased attention and the human serotonin transporter gene. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009. 276 (1663): 1747–1751.
- Gelernter J., Pakstis A.J., Kidd K.K. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene *slc6a4* on chromosome-17. *Hum Genet*. 1995. 95: 677–680.
- Glahn D.C., Curran J.E., Winkler A.M., Carless M.A., Kent Jr J.W., Charlesworth J.C., Blangero J. High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. *Biological psychiatry*. 2012. 71 (1): 6–14.
- Gillihan S.J., Rao H.Y., Brennan L., Wang D.J.J., Detre J.A., Sankoorikal G.M.V., Brodtkin E.S., Farah M.J. Serotonin transporter genotype modulates the association between depressive symptoms and amygdala activity among psychiatrically healthy adults. *Psychiatry Res, Neuroimaging*. 2011. 193: 161–167.
- Gilman T.L., Latsko M., Matt L., Flynn J., de la Cruz, Cabrera O., Douglas D., Jasnow A.M., Coifman K.G. Variation of 5-HTTLPR and deficits in emotion regulation: A pathway to risk? *Psychol. Neurosci*. 2015. 8: 397–413.
- Giuliani N., Gross J.J. *Reappraisal*. In D. Sander & K. Scherer (Eds.), *Oxford companion to the affective sciences*, New York, NY: Oxford University Press. 2009. 329–330.
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American journal of psychiatry*. 2003. 160 (4): 636–645.
- Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *International Journal of Mental Health*. 1972. 1 (1–2): 107–115.
- Graff-Guerrero A., De la Fuente-Sandoval C., Camarena B., Gomez-Martin D., Apiquian R., Fresan A., Aguilar A., Mendez-Nunez J.C., Escalona-Huerta C., Drucker-Colin R., Nicolini H. Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism. *Neuroimage*. 2005. 25: 1197–1204.
- Greenberg B.D., Li Q., Lucas F.R., Hu S., Sirota L.A., Benjamin J., Murphy D.L. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *American journal of medical genetics*. 2000. 96 (2): 202–216.
- Gressier F., Calati R., Serretti A. 5-HTTLPR and gender differences in affective disorders: a systematic review. *Journal of affective disorders*. 2016. 190: 193–207.
- Haberstick B.C., Smolen A., Williams R.B., Bishop G.D., Foshee V.A., Thornberry T.P., Harris K.M. Population frequencies of the triallelic 5HTTLPR in six ethnically diverse samples from North America, Southeast Asia, and Africa. *Behavior genetics*. 2015. 45 (2): 255–261.
- Handley S.L. 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacology & therapeutics*. 1995. 66 (1): 103–148.
- Hardy G.H. Mendelian proportions in a mixed population. *Classic papers in genetics*. Prentice-Hall, Inc.: Englewood Cliffs, NJ. 1908. 60–62.
- Hariri A., Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci*. 2006. 10 (46): 182–191.
- Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., Egan M.F., Weinberger D.R. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002. 297: 400–403.
- Harro J., Merenäkk L., Nordquist N., Konstabel K., Comasco E., Orelund L. Personality and the serotonin transporter gene: Associations in a longitudinal population-based study. *Biological Psychology*. 2009. 81 (1): 9–13.
- Heils A., Teufel A., Petri S., Stöber G., Riederer P., Bengel D., Lesch K.P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *Journal of neurochemistry*. 1996. 66 (6): 2621–2624.
- Heinz A., Braus D.F., Smolka M.N., Wrase J., Puls I., Hermann D., Klein S., Grusser S.M., Flor H., Schumann G., Mann K., Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*. 2005. 8: 20–21.
- Homberg J.R., Lesch K.P. Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation. *Biol Psychiatry*. 2011. 69: 513–519.
- Hornung J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2003. 26 (4): 331–343.
- Hornung J.P., Fritschey J.M., Tork I. Distribution of two morphologically distinct subsets of serotonergic axons in the cerebral cortex of the marmoset. *J. Comp. Neurol*. 1990. 279: 165–181.
- Horschitz S., Hummerich R., Schloss P. Structure, function and regulation of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter. *Biochemical Society Transactions*. 2001. 29 (6): 728–732.
- Hu X.Z., Oroszi G., Chun J., Smith T.L., Goldman D., Schuckit M.A. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol: Clin Exp Res*. 2005. 29: 8–16.

- Jeronimus B.F., Kotov R., Riese H., Ormel J.* Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the adjusted association hardly decays with time: a meta-analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443313 participants. *Psychological medicine*. 2016. 46 (14): 2883–2906.
- Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S.* The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of general psychiatry*. 2011. 68 (5): 444–454.
- Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H., Housh-yar S., Lipschitz D., Krystal J.H., Gelernter J.* Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004. 101 (49): 17316–17321.
- Kim H.S., Sasaki J.Y.* Emotion regulation: The interplay of culture and genes. *Social and personality psychology compass*. 2012. 6: 865–877.
- Knyazev G.G., Bazovkina D.V., Savostyanov A.N., Naumenko V.S., Kuznetsova V.B., Proshina E.A.* Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression. *Scandinavian journal of psychology*. 2017. 58 (5): 373–378.
- Köhler C., Steinbusch H.* Identification of serotonin and non-serotonin-containing neurons of the mid-brain raphe projecting to the entorhinal area and the hippocampal formation. A combined immunohistochemical and fluorescent retrograde tracing study in the rat brain. *Neuroscience*. 1982. 7 (4): 951–975.
- Kranz G.S., Kasper S., Lanzenberger R.* Reward and the serotonergic system. *Neuroscience*. 2010. 166 (4): 1023–1035.
- Kuhnen C.M., Chiao J.Y.* Genetic determinants of financial risk taking. *PLoS ONE*. 2009. 4: e4362.
- Kumakiri C., Kodama K., Shimizu E., Yamanouchi N., Okada S.I., Noda S., Shirasawa H.* Study of the association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neuroscience Letters*. 1999. 263 (2–3): 205–207.
- Lan M.Y., Chang Y.Y., Chen W.H., Kao Y.F., Lin H.S., Liu J.S.* Serotonin transporter gene promoter polymorphism is associated with body mass index and obesity in non-elderly stroke patients. *J Endocrinol Invest*. 2009. 32: 119–122.
- Lee T.W., Yu Y.W.Y., Hong C.J., Tsai S.J., Wu H.C., Chen T.J.* The influence of serotonin transporter polymorphisms on cortical activity: A resting EEG study. *Bmc Neurosci*. 2011. 12 (1): 33.
- Lee Y.S., Han D.H., Yang K.C., Daniels M.A., Na C., Kee B.S., Renshaw P.F.* Depression like characteristics of 5-HTTLPR polymorphism and temperament in excessive internet users. *J Affect Disord*. 2008. 109: 165–169.
- Lerman C., Caporaso N.E., Audrain J., Main D., Boyd N.R., Shields P.G.* Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence. *Mol Psychiatry*. 2000. 5: 189–192.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996. 274: 1527–1531.
- Lesch K.P., Greenberg B.D., Higley J.D., Bennett A., Murphy D.L.* Serotonin transporter, personality, and behavior: toward dissection of gene–gene and gene–environment interaction. *Molecular genetics and the human personality*. 2002. 109–135.
- Lesch K.P., Meyer J., Glatz K., Flügge G., Hinney A., Hebebrand J., Klauck S.M., Poustka A., Poustka F., Bengel D., Mössner R., Riederer P., Heils A.* The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: alternative biallelic variation in rhesus monkeys. *J Neural Transm*. 1997. 104 (11–12): 1259–1266.
- Lesch K.P., Mössner R.* Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biological psychiatry*. 1998. 44 (3): 179–192.
- Li D., He L.* Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Molecular psychiatry*. 2007. 12 (1): 47.
- Li S., Zou Q., Li J., Wang D., Yan C., Zang Y.* 5-HTTLPR polymorphism impacts task-evoked and resting-state activities of the amygdala in Han Chinese. *PLoS One*. 2012. 7 (5): e36513.
- Ma Y.N., Li B.F., Wang C.B., Shi Z.H., Sun Y., Sheng F., Zhang Y.F., Zhang W.X., Rao Y., Han S.H.* 5-HTTLPR Polymorphism Modulates Neural Mechanisms of Negative Self-Reflection. *Cereb Cortex*. 2014. 24: 2421–2429.
- Mandelli L., Nivoli A., Serretti A.* Genetics of mood disorders. The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes and genes. Ed. M.S. Ritsner. 2009. 4: 125–133.
- McGuire M.T., Troisi A.* Prevalence differences in depression among males and females: Are there evolutionary explanations? *Br J Med Psychol*. 1998. 71: 479–491.
- Mellings M.B., Alden L.E.* Cognitive processes in social anxiety: the effects of self-focus, rumination, and anticipatory processing. *Behaviour Research and Therapy*. 2000. 38: 243–257.
- Meyer-Lindenberg A.* The future of fMRI and genetics research. *Neuroimage*. 2012. 62: 1286–1292.
- Miu A.C., Vulturar R., Chiş A., Ungureanu L., Gross J.J.* Reappraisal as a mediator in the link between

- 5-HTTLPR and social anxiety symptoms. *Emotion*. 2013. 13(6): 1012.
- Murphy F.C., Sahakian B.J., Rubinsztein J.S. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol. Med.* 1999. 29(6): 1307–1321.
- Munafò M.R., Durrant C., Lewis G., Flint J. Gene-environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol. Psychiatry*. 2009. 65: 211–219.
- Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Molecular interventions*. 2004. 4(2): 109.
- Nakamura T., Muramatsu T., Ono Y., Matsushita S., Higuchi S., Mizushima H., Asai M. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese. *American journal of medical genetics*. 1997. 74 (5): 544–545.
- Osinsky R., Reuter M., Kupper Y., Schmitz A., Kozyra E., Alexander N., Hennig J. Variation in the serotonin transporter gene modulates selective attention to threat. *Emotion*. 2008. 8: 584–588.
- Ozaki N., Goldman D., Kaye W.H., Plotnicov K., Greenberg B.D., Lappalainen J. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. *Mol Psychiatr.* 2003. 8: 933–936.
- Papousek I., Reiser E.M., Schulter G., Fink A., Holmes E.A., Niederstatter H., Nagl S., Parson W., Weiss E.M. Serotonin transporter genotype 5-HTTLPR and electrocortical responses indicating the sensitivity to negative emotional cues. *Emotion*. 2013. 13: 1173–1181.
- Perez de Castro I., Ibanez A., Saiz-Ruiz J., Fernandez-Piqueras J. Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Mol Psychiatry*. 2002. 7: 927–928.
- Peyron C., Tighe D.K., Van Den Pol A.N., De Lecea L., Heller H.C., Sutcliffe J.G., Kilduff T.S. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *Journal of Neuroscience*. 1998. 18 (23): 9996–10015.
- Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M., Verchinski B.A., Munoz K.E., Kolachana B.S., Egan M.F., Mattay V.S., Hariri A.R., Weinberger D.R. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. 2005. 8: 828–834.
- Rachmann S., Gruter-Andrew J., Shafraan R. Post-event processing in social anxiety. *Behaviour Research and Therapy*. 2000. 38: 611–617.
- Raleigh M.J., McGuire M.T., Brammer G.L., Pollack D.B., Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain research*. 1991. 559 (2): 181–190.
- Ramamoorthy S., Bauman A.L., Moore K.R., Han H., Yang-Feng T., Chang A.S., Blakely R.D. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proceedings of the national academy of sciences*, 1993. 90 (6): 2542–2546.
- Ramautar J.R., Slagter H.A., Kok A., Ridderinkhof K.R. Probability effects in the stop-signal paradigm: the insula and the significance of failed inhibition. *Brain research*. 2006. 1105 (1): 143–154.
- Rao H.Y., Gillihan S.J., Wang J.J., Korczykowski M., Sankoorikal G.M.V., Kaercher K.A., Brodtkin E.S., Detre J.A., Farah M.J. Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals. *Biol Psychiatry*. 2007. 62: 600–606.
- Ridderinkhof K.R., Ullsperger M., Crone E.A., Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*. 2004. 306 (5695): 443–447.
- Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K.R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression. *A meta-analysis. J Am Med Assoc*. 2009. 301: 2462–2471.
- Roiser J.P., Rogers R.D., Cook L.J., Sahakian B.J. The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls. *Psychopharmacology*. 2006. 188: 213–227.
- Proshina E.A., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Knyazev G.G. Effect of 5-HTTLPR on current source density, connectivity, and topological properties of resting state EEG networks. *Brain research*. 2018. 1697: 67–75.
- Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and trait anxiety. *Mol Psychiatry*. 2004. 9: 197–202.
- Selvaraj S., Godlewska B.R., Norbury R., Bose S., Turheimer F., Stokes P., Rhodes R., Howes O., Cowen P.J. Decreased regional gray matter volume in S' allele carriers of the 5-HTTLPR triallelic polymorphism. *Mol Psychiatry*. 2011. 16: 472–473.
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism 5-HTTLPR and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet, Part B*. 2004. 127B: 85–89.
- Sharpley C.F., Palanisamy S.K.A., Glyde N.S., Dillingham P.W., Agnew L.L. An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant 5-HTTLPR stress and depression plus an

- exploration of non-confirming findings. *Behav Brain Res.* 2014. 273: 89–105.
- Sheppes G., Gross J.J.* Is timing everything? Temporal considerations in emotion regulation. *Personality and Social Psychology Review.* 2011. 15: 319–331.
- Sjöberg R.L., Nilsson K.W., Nordquist N., Öhrvik J., Leppert J., Lindström L., Orelund L.* Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2006. 9 (4): 443–449.
- Steiner M., Dunn E., Born L.* Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord.* 2003. 74: 67–83.
- Stoltenberg S.F., Twitchell G.R., Hanna G.L., Cook E.H., Fitzgerald H.E., Zucker R.A., Little K.Y.* Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *American Journal of Medical Genetics.* 2002. 114 (2): 230–234.
- Szasz P.L., Szentagotai A., Hofmann S.G.* The effect of emotion-regulation strategies on anger. *Behaviour Research and Therapy.* 2011. 49: 114–119.
- Sutcliffe J.S., Delahanty R.J., Prasad H.C., McCauley J.L., Han Q., Jiang L.* Allelic heterogeneity at the serotonin transporter locus (SLC6A4) confers susceptibility to autism and rigid-compulsive behaviors. *Am J Hum Genet.* 2005. 77: 265–279.
- Taylor S.E., Way B.M., Welch W.T., Hilmert C.J., Lehman B.J., Eisenberger N.I.* Early family environment, current adversity, the serotonin transporter promoter polymorphism, and depressive symptomatology. *Biol. Psychiatry.* 2006. 60: 671–676.
- Tsai A.C., Jung T.P., Chien V.S., Savostyanov A.N., Makeig S.* Cortical surface alignment in multi-subject spatiotemporal independent EEG source imaging. *NeuroImage.* 2014. 87: 297–310.
- Uher R., McGuffin P.* The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Molecular psychiatry.* 2010. 15 (1): 18.
- Umekage T., Tochigi M., Marui T., Kato C., Hibino H., Otani T., Sasaki T.* Serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neuroscience letters.* 2003. 337 (1): 13–16.
- van Beijsterveldt C.E.M., Molenaar P.C.M., de Geus E.J.C., Boomsma D.I.* Genetic and environmental influences on EEG coherence. *Behav Genet.* 1998. 28: 443–453.
- van Beijsterveldt C.E.M., van Baal G.C.M.* Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychol.* 2002. 61: 111–138.
- Van Praag H.M.* Депрессивные, тревожные расстройства, агрессия: попытки распутать гордиев узел / H.M. Van Praag // Медикография. 1998. 20 (2): 27–34.
- Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V.* Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and resting-state EEG activity. *Neurosci.* 2015. 284: 513–521.
- Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V.* Interactive effect of 5-HTTLPR genotype and age on sources of cortical rhythms in healthy women. *International Journal of Psychophysiology.* 2016. 109: 107–115.
- Volf N.V., Belousova L.V., Kulikov A.V.* Association between the 5-HTTLPR polymorphism of serotonin transporter gene and EEG in young and postmenopausal women. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 2015. 65: 324–332.
- Volf N.V., Kulikov A.V., Bortsov C.U., Popova N.K.* Association of verbal and figural creative achievement with polymorphism in the human serotonin transporter gene. *Neurosci Lett.* 2009. 463: 154–157.
- Volf N.V., Sinyakova N.A., Osipova L.P., Kulikov A.V., Belousova L.V.* Association between intelligence quotient and the 5-HTTLPR polymorphism of human serotonin transporter coding gene. *Ann Neurosci Psy.* 2015. 2: 6.
- Watkins P.C., Vache K., Verney S.P.* Unconscious moodcongruent memory bias in depression. *J. Abnorm. Psychol.* 1996. 105 (1): 34–41.
- Weinberg W.* On the demonstration of heredity in man (1908). *Papers on human genetics.* 1963.
- Wells A., Clark D.M., Salkovskis P., Ludgate J., Hackmann A., Gelder M.* Social phobia: the role of in situation safety behaviors in maintaining anxiety and negativebeliefs. *Behavior Therapy.* 1995. 26: 153–161.
- Wiggins J.L., Bedoyan J.K., Peltier S.J., Ashinoff S., Carrasco M., Weng S.J., Welsh R.C., Martin D.M., Monk C.S.* The impact of serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on the development of resting-state functional connectivity in children and adolescents: A preliminary report. *Neuroimage.* 2012. 59: 2760–2770.
- Williams R., Marchuk D., Gadde K., Barefoot J., Grichnik K., Helms M.J., Suarez E.C.* Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function. *Neuropsychopharmacology.* 2003. 28: 533–541.

STUDIES OF 5-HTTLPR POLYMORPHISM OF SEROTONIN TRANSPORTER GENE (LITERATURE REVIEW)

E. A. Proshina^{a,#}, A. V. Bocharov^{a,b}, A. N. Savostyanov^{a,b,c}, and G. G. Knyazev^a

^a *Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia*

^b *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^c *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics (ICG SB RAS), Novosibirsk, Russia*

[#] *e-mail: proshinaea@physiol.ru*

Serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism is one of the most studied markers of the serotonergic system. Scientific interest in its study is due to the fact that many studies have shown the connection of the short allele (S) with the development of a number of mental illnesses. A series of studies have also shown that different alleles of 5-HTTLPR are associated with different patterns of brain bioelectric activity at rest or when performing test tasks. However, despite a large number of studies of this marker, their results often contradict each other. Possible reasons for the inconsistency of the results may be as follows: ignoring the complex structure of the SLC6A4 gene, heterogeneity of the samples, the difference in the methods used. The aim of this work is to conduct a comprehensive analysis of psychological, behavioral, genetic and neurophysiological data based on a literature review, which will allow us to generalize the effects associated with 5-HTTLPR polymorphism, as well as at least partially explain the ambiguity of the results obtained by different authors.

Keywords: polymorphic variants of the serotonin transporter gene, 5-HTTLPR, EEG, fMRI, personality

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821

ЗАВИСИМОСТЬ УСПЕШНОСТИ ВОООБРАЖЕНИЯ ДВИЖЕНИЙ ПРАВОЙ И ЛЕВОЙ РУКИ ОТ ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ

© 2021 г. В. В. Решетникова^{1,*}, Е. В. Боброва¹, Е. А. Вершинина¹,
А. А. Гришин¹, А. А. Фролов^{2,3}, Ю. П. Герасименко¹

¹ ФГБУН Институт физиологии РАН им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

³ Институт трансляционной медицины ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

*e-mail: 3069@bk.ru

Поступила в редакцию 16.02.2021 г.

После доработки 23.03.2021 г.

Принята к публикации 26.04.2021 г.

Известно, что успешность воображения движений при управлении системами “интерфейс мозг-компьютер” (ИМК) может зависеть от личностных характеристик пользователя, а соотношение активности некоторых право- и левополушарных структур мозга зависит от личностных характеристик. В исследованиях ИМК нет сведений о том, как успешность управления ИМК при разных личностных характеристиках связана с межполушарной асимметрией. В данной работе проведен анализ связей между личностными характеристиками и точностью классификации сигналов мозга при воображении движений правой руки (ПР) и левой руки (ЛР) по сравнению с покоем при однократном управлении ИМК названными испытуемыми. Оказалось, что при воображении движений ПР успешнее экспрессивные чувствительные экстраверты, а при воображении движений ЛР — практичные, сдержанные, скептические и не очень общительные люди. При воображении движений как ПР, так и ЛР лучше управляют ИМК открытые для перемен люди, а не традиционалисты и консерваторы. Анализ субъективной сложности воображения движений показывает, что точность классификации состояний мозга при воображении ПР по сравнению с воображением ЛР выше у тех людей, которым субъективно сложнее представлять движения ПР, но не ЛР. Предполагается, что полученные данные связаны с особенностями обработки информации и организации движений и уровня дофамина в правом и левом полушарии головного мозга.

Ключевые слова: мозг-компьютерные интерфейсы, личностные характеристики, межполушарная асимметрия

DOI: 10.31857/S0044467721060083

ВВЕДЕНИЕ

Успешность воображения движений при управлении системами “интерфейс мозг-компьютер” (ИМК), основанными на модуляциях сенсомоторного ритма при кинестетическом воображении движений, характеризуется точностью классификации состояний мозга при воображении разных движений. При работе с ИМК важно знать, насколько успешно тот или иной пользователь может ими управлять, поскольку около 10–30% людей работать с ИМК не способны (т.н. BCI il-

literacy, “ИМК-неграмотность” (Jeunet et al., 2015)). В литературе есть сведения о возможности предсказания успешности управления ИМК на основании электрической активности мозга. Предиктором успешности согласно (Blankertz et al., 2010; Sannelli et al., 2019) может быть более высокая амплитуда сенсомоторного ритма в покое. Кроме того, в качестве предикторов успешности управления ИМК рассматривают альфа-ритм во всех областях коры, тета-ритм в лобных и заднетеменных областях, гамма-ритм в префронталь-

ной области (Ahn et al., 2013; Bamdadian et al., 2014). Согласно (Grosse-Wentrup, Schölkopf, 2012), индивидуальные вариации успешности управления ИМК по сенсомоторному ритму связаны с вариациями гамма-осцилляций в лобно-теменных отделах мозга.

Есть ли сведения о том, какие личностные характеристики влияют на способность управления ИМК? Несколько исследований последних лет демонстрируют корреляцию между успешностью управления ИМК и степенью уверенности в себе, оцененными по 16-факторному опроснику Кеттелла (Jeunet et al., 2015); степенью концентрации (Hammer et al., 2014), оцененной по тесту “Отношение к работе” (Attitudes towards work – АНА); способностями взаимодействия с технологиями (dealing with technology, Burde, Blankertz, 2006); способностями осуществлять точностные движения руками (тест Two-Hand Coordination Test (Hammer et al., 2014)), пространственными способностями, оцененными по успешности ментального вращения фигур (mental rotation (Jeunet et al., 2015; 2016; Pacheco et al., 2017)).

Поскольку способность управления ИМК, как упоминалось выше, связана с индивидуальными особенностями электрической активности мозга (Blankertz et al., 2010; Ahn et al., 2013; Bamdadian et al., 2014; Grosse-Wentrup, Schölkopf 2012), представляют интерес исследования связи между параметрами электрической активности мозга и личностными характеристиками. Больше всего работ по связи ЭЭГ-активности и личностными характеристиками было сделано по показателям экстра/интроверсии и нейротизма (эмоциональной лабильности). Согласно представлениям Айзенка (Eysenck, 1967, 1983), различия между экстра- и интровертами в значительной степени определяются активностью в петле возбуждения кора – ретикулярная формация: предполагалось, что у интровертов кора в покое более активирована, с чем связано то, что у интровертов реакция на слабые раздражители больше, чем у экстравертов (см. обзор старых исследований в статье Savage, 1964). Дальнейшие исследования показали, что интроверты проявляют большую реактивность на сенсорную стимуляцию, у них выше возбудимость мотонейронов (Stelmack, 2009) и меньше дофаминергическая активность, чем у экстравертов (Wacker, 2017). Отметим, что в 2013 г. Коллин Де Янг выдвинул “единую теорию о роли дофамина в фор-

мировании личностных характеристик” (DeYoung, 2013). В некоторых исследованиях (см., например, Schmidtke, Heller, 2004; Minnix, Kline, 2004; Gale et al., 1971) не было выявлено различий в активности мозга экстра- и интровертов, но обнаружены отличия в зависимости от уровня нейротизма. Так, согласно (Schmidtke, Heller, 2004), в состоянии покоя нейротизм связан с повышенной активностью в альфа-диапазоне в правой задней области мозга, согласно (Minnix, Kline, 2004) – с большей вариабельностью асимметрии в медиальных областях фронтальных отделов мозга. Наконец, некоторые исследования сообщают об отсутствии связи нейротизма и экстраверсии с активностью мозга (Stough et al., 2001; Korjus et al., 2015).

При анализе корреляции ЭЭГ-активности и результатов теста “большой пятерки” (пятифакторная модель (McCrae, John, 1992; McCrae, Costa, 2008), оценивающая экстра/интроверсию, нейротизм, согласие/доброжелательность, сознательность и открытость опыту) было показано, что доброжелательность отрицательно коррелирует с уровнем бета-ритма (Nazre et al., 2012), а открытость опыту, доброжелательность и сознательность коррелируют с активностью мозга в альфа-, бета-1, бета-2, дельта- и тета-диапазонах (Stough et al., 2001).

Есть сведения о межполушарных различиях в характеристике ЭЭГ при тревожности (Stenberg, 1992; Pavlenko et al., 2009) и нейротизме (Minnix, Kline, 2004). Так, например, при анализе связи спектральных характеристик ЭЭГ и тревожности (оцененной с помощью тестов Спилбергера-Ханина и Кеттелла 16PF) были выявлены межполушарные различия (Pavlenko et al., 2009). В правом, но не в левом полушарии имели место значимые положительные корреляции тревожности и мощности бета-2-ритма (в покое с открытыми глазами). В левом же полушарии тревожность отрицательно коррелировала с мощностью альфа-ритма (Pavlenko et al., 2009).

Таким образом, в литературе имеются многочисленные сведения о том, что личностные характеристики связаны с ЭЭГ-активностью разных отделов мозга в различных частотных диапазонах, в ряде работ указывается асимметричное положение областей мозга, активность которых коррелирует с личностными характеристиками. Вместе с тем в исследованиях ИМК нет сведений о том, как успешность управления ИМК при

разных личностных характеристиках связана с межполушарной асимметрией. В данной работе осуществляется анализ связей между личностными характеристиками и точностью классификации сигналов мозга при воображении движений ПР по сравнению с покоем (ПР-покой) и ЛР по сравнению с покоем (ЛР-покой) при однократном управлении ИМК наивными испытуемыми.

МЕТОДИКА

В экспериментах принимали участие 44 здоровых испытуемых (19 мужчин и 25 женщин) в возрасте 19–25 лет с ведущей правой рукой (Oldfield, 1971). Протокол исследования соответствовал требованиям Хельсинкской декларации и был одобрен Этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Исследования проводили с соблюдением основных биоэтических правил, все испытуемые дали письменное согласие на участие в экспериментах.

Все испытуемые проходили тестирование по тесту Айзенка на темперамент (57 вопросов) и 16-факторному личностному опроснику Кеттелла (187 вопросов), а также оценивали субъективную сложность воображения движений ПР и ЛР по 5-балльной шкале.

Процедура проведения эксперимента включала один сеанс работы с ИМК, основанным на кинестетическом воображении движений рук. Во время сеанса испытуемые получали инструкцию воображать кинестетические ощущения при подъеме и опускании выпрямленной ПР или ЛР с колена до уровня своего плеча (в положении сидя с прямой спиной).

На экране монитора в случайном порядке возникали символы, согласно которым испытуемые должны были воображать движения ПР или ЛР, а также пребывать в состоянии покоя. При этом регистрировали ЭЭГ с помощью беспроводного электроэнцефалографа SmartBCI (производства компании “Алиот”, Санкт-Петербург), обеспечивающего возможность записи ЭЭГ с 24 отведений. Электроэнцефалограф (вес 50 г) закреплялся в непосредственной близости от места контакта электродов с поверхностью головы, отсутствие длинного шлейфа позволяло минимизировать влияние сетевых помех и артефактов движения на регистрируемую ЭЭГ.

Анализ ЭЭГ-сигналов обеспечивал классификацию состояний в попарном асинхронном ИМК (три состояния: воображение

движений ЛР (1), воображение движений ПР (2), покой (3)), основанном на десинхронизации сенсомоторного ритма при воображении движений (длительность обучения классификатора около 3 мин) (подробнее см. Волкова и др., 2017). Каждое состояние (1, 2 и 3) в ходе сеанса работы с ИМК воспроизводилось многократно, и по всем попыткам рассчитывалось число правильных и неправильных ответов (соответствие или несоответствие инструкции, что воображать или находиться в состоянии покоя), и соотношение правильных/неправильных ответов определяло величину точности классификации. Точность классификации оценивалась методом кросс-валидации, т.е. осуществлялось итеративное разделение каждой из пар сравниваемых состояний (сравнивали следующие состояния: 1 относительно 2, 1 относительно 3, 2 относительно 3) на обучающую и тестовую выборки, обучение классификатора проводилось на обучающей выборке, качество классификации оценивалось по тестовой выборке (off-line). Точность классификации оценивалась по вероятности распознавания именно того ментального состояния, которое задавалось инструкцией. При случайном распознавании двух состояний эта вероятность равна 0.5.

Оценку зависимости точности классификации от личностных характеристик проводили методами корреляционного и факторного анализа, непараметрическим критерием Манна–Уитни оценивали значимость различий между подгруппами испытуемых с высоким и низким значением каждой из личностных характеристик. Вследствие того, что выборки были невелики, а не все распределения подчинялись нормальному закону, при проведении корреляционного анализа рассчитывали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (непараметрический) и, кроме того, анализировали данные параметрическим критерием Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ связей точности классификации сигналов мозга при воображении движений как ПР, так и ЛР по сравнению с состоянием покоя выявил значимые корреляции с личностными характеристиками, оцененными по тесту Кеттелла (рис. 1).

При воображении движений ПР точность классификации состояний мозга (по сравнению с состоянием покоя) статистически зна-

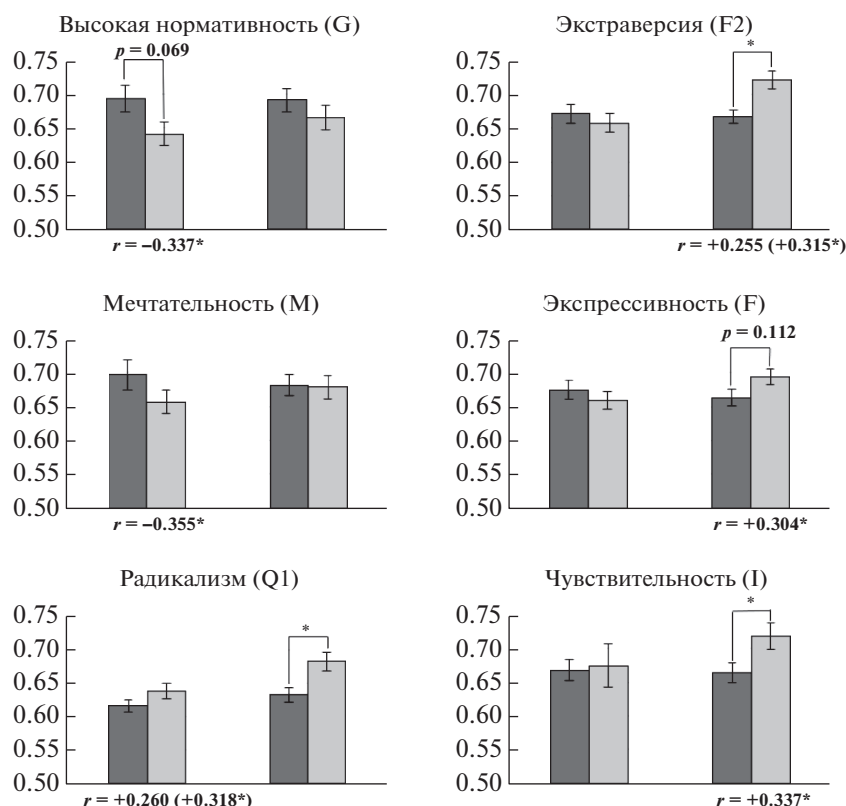


Рис. 1. Точность классификации состояний мозга при представлении движений правой и левой руки в зависимости от выраженности признаков личностных характеристик по тесту Кеттелла. Вверху над каждым графиком — признак, в зависимости от которого изменяется точность классификации. Низкое значение признака — темно-серые столбцы, высокое — светло-серые столбцы. Значимое различие ($p < 0.05$) между точностью классификации при низких и высоких значениях признаков отмечено звездочкой (*), при наличии тенденции указано значение p . Два левых столбца на каждом графике — точность классификации при представлении движений левой руки относительно покоя, правых — правой руки относительно покоя. В случае наличия значимой ($p < 0.05$) корреляции по Спирмену между точностью классификации и значением признака личностной характеристики внизу под соответствующей парой столбцов указано значение коэффициента корреляции (r); при наличии тенденции для коэффициента корреляции по Спирмену, в скобках приводится коэффициент корреляции по Пирсону.

Fig. 1. The classification accuracy of brain states during imagination of the movements of the right or the left hand comparative with the rest state, depending on the value of personality traits according to 16PF questionnaire. Above each graph is specified the trait, which influence on the classification accuracy changes. Low values of traits — dark gray columns, high one — light gray columns. A significant difference ($p < 0.05$) between the classification accuracy at low and high values of traits is marked with an asterisk (*), p value is indicated in a case of trend. The two left columns on each graph are the classification accuracy during imagination of the movements of the left hand compared with the rest, the right — of the right hand compared with the rest. In a case of significant ($p < 0.05$) Spearman correlation between the classification accuracy and the value of the personality trait, the value of the correlation coefficient (r) is indicated below the corresponding pair of columns; Pearson correlation coefficient is given in parentheses in a case of trend, for Spearman correlation coefficient.

чимо положительно связана с личностными характеристиками, характеризующимися факторами F2 (экстраверсия, Extraversion), F (экспрессивность, Liveliness) и I (чувствительность, Sensitivity). Для групп с высокими и низкими значениями каждого из этих факторов имеют место значимые различия между средними величинами точности классификации по критерию Манна–Уитни — для групп с высокими значениями экстраверсии, экспрессив-

ности и чувственности точность классификации выше. Это означает, что воображение движений ПР более успешно у экстравертов, чем у интровертов; у более беспечных, спонтанных и экспрессивных, чем у сдержанных, серьезных и погруженных в себя людей; у более чувствительных и интуитивных, чем у жестких, уверенных в себе, серьезных утилитаристов.

При воображении движений ЛР точность классификации состояний мозга (по сравнению с состоянием покоя) не имела статистически значимых зависимостей от вышеупомянутых личностных характеристик, но оказалась значимо отрицательно связана с факторами М (мечтательность, Abstractedness) и G (высокая нормативность, Rule-Consciousness) (для фактора G также имеет место тенденция ($p = 0.069$) значимости различий по критерию Манна–Уитни). Это означает, что воображение движений ЛР более успешно у практичных реалистов, чем у людей, склонных к абстрактным размышлениям; у игнорирующих правила нонконформистов и скептиков, чем у добросовестных послушных моралистов и консерваторов.

Анализ связи точности классификации с фактором Q1 (радикализм, открытость к изменениям, Openness to change) выявил значимую положительную корреляционную связь с точностью классификации при воображении движений ЛР (по сравнению с покоем), а также более высокую точность классификации движений ПР (по сравнению с покоем) в группе с высокими значениями данного признака по критерию Манна–Уитни. Это означает, что при воображении движений как ПР, так и ЛР лучше управляли ИМК открытые для перемен люди, склонные к эксперименту, анализу, критике, либерализму, свободомыслию и гибкости, а не традиционалисты и консерваторы.

Для уточнения “портретов” пользователей, способных более успешно управлять ИМК при воображении движений ПР и ЛР, был проведен факторный анализ личностных характеристик испытуемых, в результате которого были получены 7 факторов, которые объясняют 71% дисперсии. Были получены новые переменные, соответствующие значениям этих факторов. Эти новые переменные были скоррелированы с параметрами точности классификации. Корреляционный анализ выявил значимую ($p < 0.01$) отрицательную связь одного из факторов – фактора 6 – с точностью классификации сигналов мозга при воображении движений ЛР по сравнению с покоем. Фактор 6 включает следующие факторы из теста Кеттелла (в скобках указана факторная нагрузка и ее знак): мечтательность (Abstractedness, M) (-0.752), дипломатичность (Privateness, N) ($+0.670$) и общительность (Warmth, A) (-0.403). Это означает, что точность классификации сигналов мозга

при воображении движений ЛР (но не ПР) выше у людей, которым свойственна практичность (низкая мечтательность) одновременно с высокой дипломатичностью (сдержанностью) и при этом низкая общительность (последняя с меньшей факторной нагрузкой). Поскольку выборка была не очень велика, данные, полученные с помощью факторного анализа, менее надежны, чем парные корреляции, однако они не противоречат результатам корреляционного анализа и позволяют уточнить “портрет” успешного пользователя ИМК, выполняющего задание в первый раз.

Таким образом, при воображении движений ЛР успешнее практичные, сдержанные, скептические и не очень общительные люди. При воображении движений ПР успешнее экспрессивные чувствительные экстраверты.

Субъективная сложность воображения движений

Кроме связей точности классификации с личностными характеристиками, оцененными по тесту Кеттелла, анализ данных выявил значимость того, насколько субъективно сложно испытуемым было воображать движения. Оказалось, что с точностью классификации значимо связана только субъективная сложность воображения движений ПР ($r = 0.697$), но не ЛР (рис. 2). Точность классификации состояний мозга при воображении движений ПР по сравнению с ЛР (ПР–ЛР) статистически значимо положительно связана с субъективной оценкой сложности представления ПР. Точность классификации ПР–ЛР в группе с высокой субъективной сложностью представления движений ПР выше, чем в группе испытуемых, которым воображать движения ПР было легко. Это означает, что состояния мозга при воображении движений ПР и при воображении движений ЛР больше различаются (по точности классификации) у тех испытуемых, которым субъективно более сложно воображать движения ПР, чем у тех, кому это делать легко. Субъективная же сложность воображения ЛР не влияет на точность классификации ПР–ЛР. Не выявлено значимых связей точности классификации как ПР–покой, так и ЛР–покой с субъективной сложностью воображения движений как ПР, так и ЛР.

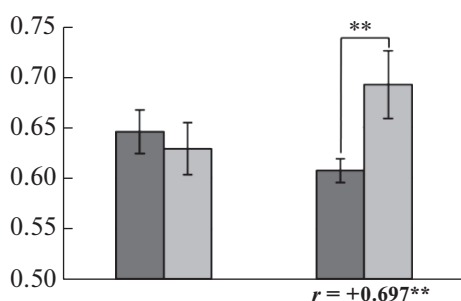


Рис. 2. Точность классификации состояний мозга при представлении движений правой и левой руки в зависимости от субъективной сложности представления движений. Низкая субъективная сложность представления движений — темно-серые столбцы, высокая — светло-серые. Два левых столбца — представление движения левой руки, правых — правой. Значимое различие ($p < 0.001$) между точностью классификации при низкой и высокой субъективной сложности представления движений отмечено **. В случае наличия значимой корреляции между точностью классификации и субъективной сложностью коэффициент корреляции по Спирмену указан под соответствующей парой столбцов ($p < 0.001$).

Fig. 2. The classification accuracy of brain states during imagination of the movements of the right or the left hand comparative with the rest state, depending on the subjective complexity of movements imagination. Low subjective complexity of movements imagination — dark gray columns, high — light gray. The two left columns — imagination of the movements of the left hand, the right — of the right hand. A significant difference ($p < 0.001$) between the classification accuracy at low and high values of subjective complexity of imagination of the movements is marked with **. In a case of significant correlation between the classification accuracy and subjective complexity, the Spearman correlation coefficient is indicated under the corresponding pair of columns ($p < 0.001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выявленная асимметрия в точности классификации состояний мозга в зависимости от того, движение какой руки воображает пользователь ИМК с теми или иными личностными характеристиками может быть сопоставлена с данными об асимметрии в активности мозга в зависимости от личностного профиля.

В нашем исследовании оказалось, что точность классификации сигналов мозга при воображении движений ПР (но не ЛР) по сравнению с покоем выше у экстравертов, чем у интровертов. Известно, что у людей с ведущей ПР доминирует левая нигростриарная дофаминергическая система, и наоборот — у

левой (Mohr et al., 2003). Вместе с тем есть сведения о преимущественном содержании дофамина в базальных ганглиях (в бледном шаре, хвостом ядре и скорлупе) левого полушария по сравнению с правым независимо от право- или леворукости (Glick et al., 1982; Van Dyck et al., 2002). Как упоминалось во введении, экстравертам свойственна большая дофаминергическая активность, чем интровертам (Wacker, 2017). В нигростриарной дофаминергической системе дофамин играет роль стимулирующего нейромедиатора, способствующего повышению двигательной активности, уменьшению двигательной заторможенности и скованности, снижению гипертонуса мышц. Такая роль дофамина будет, по всей вероятности, приводить и к растормаживанию нейронных пулов, связанных с регуляцией движений и их воображением. Бледный шар регулирует сложные двигательные акты, при его раздражении наблюдается сокращение мышц конечностей. Хвостатое ядро играет важную роль в сознательном контроле двигательной активности, а скорлупа отвечает за регуляцию движений и влияет на различные виды обучения. Согласно Н.А. Бернштейну (Бернштейн, 1990) уровень базальных ганглиев — это уровень синергий и штампов, а движения, которые наши испытуемые воображали в ходе эксперимента (поднимание и опускание руки) — это хорошо выученные, стереотипные движения, которые вполне можно отнести к категории “штампов” (хотя сам процесс воображения движений не является стереотипным и при нем задействуются не только уровень базальных ганглиев, но и другие структуры, включая участки коры головного мозга (Mokienko et al., 2013)). Следовательно, можно предположить, что точность классификации сигналов мозга при воображении нашими испытуемыми движений именно ПР, но не ЛР была больше у экстравертов в связи с большей активностью их дофаминергической системы (по сравнению с интровертами).

Что касается других характеристик, выявивших корреляцию с точностью классификации при воображении движений ПР, — экспрессивности и чувствительности — прямых данных в литературе нет. Экспрессивность характеризуется живостью, оживленностью, спонтанностью, жизнерадостностью, импульсивностью (низкая экспрессивность — серьезный, сдержанный, рассудительный, молчаливый, замкнутый) и дополняет образ пользова-

теля-экстраверта, который более успешно воображает движения ПР. Чувствительность характеризуется проявлением таких качеств, как эстетичность, сентиментальность, нежность, интуитивность, утонченность в противовес утилитарности, объективности, жесткости, грубости. Можно предполагать, что люди с большими показателями по этому фактору проявляют и большую чувствительность к кинестетическим ощущениям, которые наши испытуемые должны были воображать согласно инструкции. Почему этот фактор оказывается значимым для воображения ПР, а не ЛР — прямых данных в литературе нет. Вместе с тем представляется весьма вероятным, что это опять же связано с большим количеством дофамина в базальных ганглиях левого полушария (Glick et al., 1982), при функционировании которых важную роль играют проприоцептивные обратные связи вследствие роли базальных ганглиев в обучении движениям.

С успешностью классификации сигналов мозга при воображении движений ЛР оказались негативно связаны такие факторы, как мечтательность и высокая нормативность, а факторный анализ выявил более высокую точность классификации у людей, которым свойственна практичность (низкие показатели по фактору “мечтательность”) одновременно с высокой дипломатичностью (сдержанностью) и при этом низкая общительность (последняя с меньшей факторной нагрузкой). Следовательно, точность классификации при воображении движений ЛР по сравнению с покоем выше у практичных, сдержанных, скептических и не очень общительных людей.

Таким образом, если при воображении движений ПР успешнее экспрессивные чувствительные экстраверты, то при воображении движений ЛР — практичные, сдержанные, скептические и не очень общительные люди. Согласно имеющимся в литературе данным экстраверсия положительно коррелирует с положительными эмоциями и ощущением счастья, и отрицательно — с негативными эмоциями и депрессией (Pavot et al., 1990; Fleeson et al., 2002; Ng, Diener, 2009; Oerlemans, Bakker, 2014), имеются данные о связи экстраверсии, позитивных эмоций, уровня дофамина и асимметрии альфа-активности в префронтальных областях (Wacker, 2017). Коллин Де Янг считает, что уровень дофамина может определять форми-

рование личностных характеристик — вышеупомянутая “единая теория о роли дофамина в формировании личностных характеристик” (DeYoung, 2013). Выявленное отличие качеств, оптимальных для успешного воображения движений ПР и ЛР, напоминает о межполушарных различиях, касающихся двух аспектов. Первый аспект касается эмоциональной сферы: согласно ряду данных левое полушарие связано с позитивными эмоциями, а правое — с негативными (Diamond et al., 1976; Sackeim et al., 1982). Второй аспект касается разных способов кодирования информации при организации движений (Harrington, Naaland, 1991; Naaland et al., 2004; Ляховецкий, Боброва, 2009; Боброва и др., 2011; 2012) — левое полушарие специализируется на быстрых автоматизированных баллистических движениях и мелкой моторике, требующей высоких скоростей движений, правое — на регуляции позы и более медленных движений, осуществляемых с обратными связями, для которых необходима проприоцептивная афферентация. В рамках такого подхода воображение движений ПР, в реализации которого большую роль играет левое полушарие, более успешно у более экстраверсивных “быстрых” положительно настроенных людей, у которых больше концентрация дофамина в нигростриарной системе левого полушария, воображение движений ЛР — у менее эмоционально-позитивных более “медленных” интровертов, более внимательных к кинестетической информации. Данные дают основания предполагать, что “портрет” более успешного наивного пользователя ИМК, который впервые занимается кинестетическим воображением движений ПР и ЛР, характеризуется большей межполушарной асимметрией дофамина. Это предположение требует, конечно, дальнейших исследований. Тем не менее в литературе есть сведения о том, что асимметрия концентрации дофамина в стриатуме индивидуально специфична, и коэффициент этой асимметрии с возрастом изменяется минимально (van Dyck et al., 2002).

Анализ успешности воображения движений в связи с фактором Q1 (радикализм, открытость к изменениям) дает основания считать, что при воображении движений как ПР, так и ЛР лучше управляют ИМК открытые для перемен люди, склонные к эксперименту, анализу, критике, либерализму, свободомыслию и гибкости, а не традиционалисты и консерваторы. Можно предположить, что

этот результат связан с нетривиальностью задачи воображения движений.

Наконец, тот факт, что точность классификации состояний мозга при воображении движений ПР и при воображении движений ЛР выше у тех людей, которым субъективно сложнее представлять движения ПР, но не ЛР, может быть связан с вышеупомянутыми различиями способов кодирования информации о движениях в правом и левом полушарии (Harrington, Naaland, 1991; Naaland et al., 2004; Ляховецкий, Боброва, 2009; Боброва и др., 2011; 2012). Поскольку правое полушарие использует в большей степени позиционное кодирование и информацию от проприорецепторов (Naaland et al., 2004; Боброва, 2007), а левое полушарие осуществляет кодирование баллистических движений, для регуляции которых в меньшей степени используются обратные связи от проприорецепторов (Harrington, Naaland, 1991; Naaland et al., 2004), можно предполагать, что те испытуемые, которым субъективно сложнее представлять движения ПР, в большей степени внимательны к проприоцептивным ощущениям при воображении движений ПР (в соответствии с инструкцией), восполняя свойственную левому полушарию склонность к “игнорированию” проприоцептивной информации, что и улучшает результат при работе с ИМК. Испытуемые с низкой субъективной сложностью воображения движений ПР в меньшей степени внимательны к проприоцептивной информации, и это приводит к меньшей точности классификации.

Данные о выявленных связях между успешностью воображения движений и личностными характеристиками могут быть применимы на практике — при отборе постинсультных больных для реабилитации с применением ИМК. Однако следует учесть, что в нашем исследовании возраст испытуемых составлял 19–25 лет, а 95% инсультов происходит в возрасте 45 лет и более, 2/3 — в возрасте более 65 лет (Feigin et al., 2014). Используемое для воображения движение — поднятие и опускание выпрямленной руки с колена до уровня плеча и обратно — является стереотипным и простым в исполнении. Кроме этого движения в подобных исследованиях часто используют сжатие-разжатие кулака, пронацию-супинацию руки и сгибание-разгибание в лучезапястном суставе (Suwannarat et al., 2018). Вероятно, что при исследовании постинсультных пациентов по-

жилого возраста, а также при использовании для воображения других движений, могут быть выявлены другие закономерности и взаимосвязи.

ВЫВОДЫ

1. При воображении движений ПР успешнее управляют ИМК экспрессивные чувствительные экстраверты. Это может объясняться большей дофаминергической активностью у экстравертов, чем у интровертов, а также более высоким содержанием дофамина в базальных ганглиях левого полушария.

2. При воображении движений ЛР большая точность классификации состояний мозга достигается у практичных, сдержанных, скептических и не очень общительных людей.

3. При воображении движений как ПР, так и ЛР лучше управляют ИМК открытые для перемен люди, склонные к эксперименту, анализу, критике, либерализму, свободомыслию и гибкости, а не традиционалисты и консерваторы. Вероятно, это связано с нетривиальностью задачи воображения движений.

4. Точность классификации выше у тех людей, которым субъективно сложнее представлять движения ПР, но не ЛР. Предполагается, что в основе этого феномена лежат различия способов кодирования информации о движениях в правом и левом полушарии.

Полученные данные могут быть использованы при разработке индивидуальных методик обучения управлению ИМК.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-315-90035.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. М.: Наука, 1990. 495 с.
- Боброва Е.В. Современные представления о корковых механизмах и межполушарной асимметрии контроля позы (Обзор литературы по проблеме). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2007. 57 (6): 663–678.
- Боброва Е.В., Ляховецкий В.А., Борщевская Е.Р. Роль “предыстории” в воспроизведении последовательности движений правой или левой руки: кодирование положений, движений, структуры элементов последовательности. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2011. 61 (5): 565–572.
- Боброва Е.В., Ляховецкий В.А., Скопин Г.Н. Обучение воспроизведению последовательностей движений правой и левой руки: кодирование

- положений и движений. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2012. 62 (4): 422–430.
- Волкова К.В., Дагаев Н., Киселев А., Касумов В.Р., Александров М.В., Осадчий А.Е. Интерфейс мозг-компьютер: опыт построения, использования и возможные пути повышения рабочих характеристик. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2017. 67 (4): 504–521.
- Ляховецкий В.А., Боброва Е.В. Воспроизведение запомненной последовательности движений правой и левой руки: позиционное и векторное кодирование. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2009. 59 (1): 33–42.
- Ahn M., Ahn S., Hong J.H., Cho H., Kim K., Kim B.S., Chang J.W., Jun S.C. Gamma band activity associated with BCI performance: simultaneous MEG/EEG study. *Front. Hum. Neurosci.* 2013. 7: 848.
- Bamdadian A., Guan C., Ang K.K., Xu J. The predictive role of pre-cue EEG rhythms on MI-based BCI classification performance. *J. Neurosci. Methods.* 2014. 235: 138–144.
- Blankertz B., Sannelli C., Halder S., Hammer E. M., Kübler A., Müller K.-R., Curio G., Dickhaus T. Neurophysiological predictor of SMR-based BCI performance. *Neuroimage.* 2010. 51: 1303–1309.
- Burde W., Blankertz B. Is the locus of reinforcement a predictor of brain-computer interface performance? *Proceedings of the 3rd International Brain-Computer Interface Workshop and Training Course.* 2006.
- DeYoung C. G. The neuromodulator of exploration: A unifying theory of the role of dopamine in personality. *Front. Hum. Neurosci.* 2013. 7: 762.
- Diamond S., Farrington L., Johnson P. Differing emotional response from right and left hemispheres. *Nature.* 1976. 261: 690–692.
- Eysenck H.J. Personality as a fundamental concept in scientific psychology. *Aust. J. Psychol.* 1983. 55: 289–304.
- Eysenck H.J. The biological basis of personality. Thomas, Springfield, IL. 1967.
- Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., Moran A.E., Sacco R.L., Anderson L., Truelsen T., O'Donnell M., Venketasubramanian N., Barker-Collo S., Lawes C.M., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Naghavi M., Murray C. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2014. 383 (9913): 245–254.
- Fleeson W., Malanos A.B., Achille N.M. An intraindividual process approach to the relationship between extraversion and positive affect: Is acting extraverted as “good” as being extraverted? *J. Pers. Soc. Psychol.* 2002. 83 (6): 1409–1422.
- Gale A., Coles M., Kline P., Penfold V. Extraversion-introversion, neuroticism and EEG: Basal and response measures during habituation of the orienting response. *Br. J. Psychol.* 1971. 62: 533–543.
- Glick S.D., Ross D.A., Hough L.B. Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain. *Brain Res.* 1982. 234 (1): 53–63.
- Grosse-Wentrup M., Schölkopf B. High gamma-power predicts performance in sensorimotor-rhythm brain–computer interfaces. *J. Neural Eng.* 2012. 9 (4): 046001.
- Haaland K.Y., Elsinger C.L., Mayer A.R., Durgerian S., Rao S.M. Motor sequence complexity and performing hand produce differential patterns of hemispheric lateralization. *J. Cogn. Neurosci.* 2004. 16 (4): 621–636.
- Haaland K.Y., Prestopnik J., Knight R.T., Lee R.R. Hemispheric asymmetries for kinematic and positional aspects of reaching. *Brain.* 2004. 127: 1145–1158.
- Hammer E., Kaufmann T., Kleih S.C., Blankertz B., Kübler A. Visuo-motor coordination ability predicts performance with brain-computer interfaces controlled by modulation of sensorimotor rhythms (SMR). 2014. *Front. Hum. Neurosci.* 8: 574.
- Harrington D.L., Haaland K.Y. Hemispheric specialization for motor sequencing: abnormalities in levels of programming. *Neuropsychology.* 1991. 29 (2): 147–163.
- Jeunet C., Kaoua B., Lotte F. Chapter 1 - Advances in user-training for mental-imagery-based BCI control: Psychological and cognitive factors and their neural correlates. *Prog. Brain Res.* 2016. 228: 3–35.
- Jeunet C., N’Kaoua B., Subramanian S., Hachet M., Lotte F. Predicting mental imagery-based BCI performance from personality, cognitive profile and neurophysiological patterns. *PloS one.* 2015. 10 (12): e0143962.
- Korjus K., Uusberg A., Uusberg H., Kuldkepp N., Kreegipuu K., Allik J., Vicente R., Aru J. Personality cannot be predicted from the power of resting state EEG. *Front. Hum. Neurosci.* 2015. 9: 63.
- McCrae R.R., Costa P.T. The five-factor theory of personality. *Handbook of personality: Theory and research.* 2008. 159–181.
- McCrae R.R., John O.P. An introduction to the five-factor model and its applications. *J. Pers.* 1992. 60 (2): 175–215.
- Minnix J.A., Kline J.P. Neuroticism predicts resting frontal EEG asymmetry variability. *Pers. Individ. Differ.* 2004. 36 (4): 823–832.
- Mohr C., Landis T., Bracha H.S., Brugger P. Opposite turning behavior in right-handers and non-right-handers suggests a link between handedness and cerebral dopamine asymmetries. *Behav. Neurosci.* 2003. 117 (6): 1448–1452.
- Mokienko O.A., Chernikova L.A., Frolov A.A., Bobrov P.D. Motor imagery and its practical application. *Neurosci. Behav. Physi.* 2014. 44 (5): 483–489.
- Nazre A.R., Mohd N.T., Sahrim L., Norizam S., Zunairah H.J.M., Ros S.S. Learners’ learning style correlated to agreeableness based on EEG. *Inter-*

- national Conference on Management and Education Innovation. ACSIT Press, Singapore. 2012.
- Ng W., Diener E. Personality differences in emotions. Does Emotion Regulation Play a Role? *J. Individ. Differ.* 2009. 30: 100–106.
- Oerlemans W.G.M., Bakker A.B. Why extraverts are happier: A day reconstruction study. *J. Res. Pers.* 2014. 50: 11–22.
- Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971. 9: 97–113.
- Pacheco K., Acuña K., Carranza E., Achanccaray D., Andreu-Perez J. Performance predictors of motor imagery brain-computer interface based on spatial abilities for upper limb rehabilitation. In: *Proc. IEEE EMBC.* 2017. 2017: 1014–1017.
- Pavlenko V.B., Chernyi S.V., Goubkina D.G. EEG correlates of anxiety and emotional stability in adult healthy subjects. *Neurophysiology.* 2009. 41 (5): 337–345.
- Pavot W., Diener E., Fujita F. Extraversion and happiness. *Pers. Individ. Differ.* 1990. 11 (12): 1299–1306.
- Sackeim H.A., Greenberg M.S., Weiman A.L., Gur R.C., Hungerbuhler J.P., Geschwind N. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. *Neurologic evidence.* *Arch. Neurol.* 1982. 39 (4): 210–218.
- Sannelli C., Vidaurre C., Müller K.R., Blankertz B. A large scale screening study with a SMR-based BCI: Categorization of BCI users and differences in their SMR activity. *PLOS ONE.* 2019. 14 (1): e0207351.
- Savage R.D. Electro-cerebral activity, extraversion and neuroticism. *Br. J. Psychiatry.* 1964. 110 (464): 98–100.
- Schmidtke J.I., Heller W. Personality, affect and EEG: predicting patterns of regional brain activity related to extraversion and neuroticism. *Pers. Individ. Differ.* 2004. 36 (3): 717–732.
- Stelmack R.M. Biological bases of extraversion psychophysiological evidence. *J. Pers.* 2009. 58 (1): 293–311.
- Stenberg G. Personality and the EEG: Arousal and emotional arousability. *Pers. Individ. Differ.* 1992. 13 (10): 1097–1113.
- Stough C., Donaldson C., Scarlata B., Ciorciari J. Psychophysiological correlates of the NEO PI-R Openness, Agreeableness and Conscientiousness: preliminary results. *International Journal of Psychophysiology.* 2001. 41: 87–91.
- Suwannarat A., Pan-ngum S., Israsena P. Comparison of EEG measurement of upper limb movement in motor imagery training system. *BioMed. Eng. On-Line.* 2018. 17: 103.
- Van Dyck C.H., Seibyl J.P., Malison R.T., Laruelle M., Zoghbi S.S., Baldwin R.M., Innis R.B. Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2002. 10 (1): 36–43.
- Wacker J. Effects of positive emotion, extraversion, and dopamine on cognitive stability-flexibility and frontal EEG asymmetry. *Psychophysiology.* 2017. 55 (1): e12727.

RELATIONSHIP BETWEEN PERSONALITY TRAITS OF USERS AND SUCCESS OF MOTOR IMAGERY OF RIGHT AND LEFT HANDS WHEN CONTROLLING BRAIN-COMPUTER INTERFACES

V. V. Reshetnikova^{a, #}, E. V. Bobrova^a, E. A. Vershinina^a, A. A. Grishin^a,
A. A. Frolov^{b, c}, and Yu. P. Gerasimenko^a

^a Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

^b Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^c Institute of Translational Medicine of Pirogov of Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[#]e-mail: 3069@bk.ru

It is known that the success of motor imagery in brain-computer interface (BCI) control may depend on user's personality traits, and the activity of some right- and left-hemispheric brain structures depends on personality traits. It is unknown how the success of BCI control by people with different personality traits is associated with interhemispheric asymmetry. Here we analyzed the relationships between personality traits and the accuracy of classification of brain signals in imagination of movements of the right hand (RH) and the left hand (LH) in comparison with the rest state with a single control of BCI by naive subjects. It is found that lively sensitive extraverts are more successful in imagining of RH movements, and practical, reserved, skeptical and not very sociable persons are more efficient in imagining of LH movements. BCI users open to change are more successful than traditionalists and conservatives in imagination of movements of both RH and LH. The analysis of subjective complexity of movement imagination shows that the classification accuracy during imagination of RH comparative to LH is higher in users for whom is more difficult to imagine the movements of RH, but not LH. The data obtained supposed to be connected with differences in motor control and dopamine level in the right and the left hemisphere.

Keywords: brain-computer interfaces, personality traits, inter-hemispheric asymmetry

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ,
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 612.821

**ФАЗОВАЯ КОГЕРЕНТНОСТЬ РИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ РАЗЛИЧЕНИЯ ЗВУКОВЫХ СТИМУЛОВ
В ODDBALL-ПАРАДИГМЕ**

© 2021 г. Л. Б. Шестопалова^{1,*}, Е. А. Петропавловская¹

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: shestopalovalb@infran.ru

Поступила в редакцию 28.01.2021 г.

После доработки 16.02.2021 г.

Принята к публикации 02.03.2021 г.

Исследовалось влияние акустического контекста на вызванную ритмическую активность мозга человека, лежащую в основе различения неподвижных и движущихся звуковых стимулов в условиях oddball-парадигмы. Изменение контекста создавалось путем перестановки местами стандартных и девиантных стимулов в разных сериях. Проанализированы вызванное спектральное возмущение (event-related spectral perturbation, ERSР) и фазовая когерентность (inter-trial phase coherence, ITC), вычисленные на основе частотно-временного разложения записи ЭЭГ. Движущийся стандартный стимул вызывал большую когерентность альфа- и тета-колебаний по сравнению с неподвижным стандартом. Предъявление движущегося стимула в качестве девианта приводило к дополнительному росту когерентности вызванных колебаний. В прямой конфигурации при предъявлении девиантов наблюдалась синхронизация, а в обратной — десинхронизация медленных колебаний. Предположительно, степень фазовой когерентности можно считать объективным показателем различения движущихся и неподвижных звуковых стимулов.

Ключевые слова: движение звукового стимула, негативность рассогласования, вызванное спектральное возмущение, фазовая когерентность

DOI: 10.31857/S0044467721060095

Соотношение объективных и субъективных показателей различения стимулов является одним из основных вопросов когнитивной психофизиологии. Первичная обработка слуховой информации происходит на предсознательном уровне, поэтому одним из способов оценки объективной способности к различению звуковых сигналов считается генерируемый на предсознательном уровне потенциал негативности рассогласования (Mismatch negativity, MMN). MMN представляет собой негативный компонент слуховых вызванных потенциалов, возникающий в ответ на изменение поступающей в слуховую систему информации. Для регистрации MMN используется экспериментальный прием, известный как oddball-парадигма, при котором в контекст повторяющихся стимулов (“стандартов”) изредка включаются отличающиеся по тем или иным характеристикам “девиант-

ные” стимулы (см. обзоры Näätänen et al., 2007; Шестопалова, Петропавловская, 2019). В результате сравнения сенсорной информации о стимуле и о контексте, в котором он был предъявлен, происходит генерация MMN как реакция на нарушение обнаруженных закономерностей звуковой стимуляции. Наименьшая величина акустических различий между стандартом и девиантом, приводящая к возникновению MMN, чаще всего соответствует психофизическому порогу различения (напр., длительности, частоты, пространственного положения и т.п.). Поэтому MMN принято считать показателем субъективного (осознанного) различения стимулов или их параметров.

Для корректного сопоставления результатов психофизических измерений с параметрами MMN такие измерения должны проводиться в одинаковых экспериментальных

условиях, т.е. при обнаружении девиантов в потоке стандартов. Наша предыдущая работа в этом направлении была посвящена пространственным акустическим различиям: в ней использовались неподвижные звуковые стимулы и движущиеся стимулы двух скоростей (Шестопалова и др., 2017). Показатели объективного и субъективного различения звуковых сигналов исследовались в условиях oddball-парадигмы при перестановке местами стандартных и девиантных стимулов. При этом физические различия между сигналами оставались неизменными, а их функциональные отношения менялись на противоположные. Было обнаружено, что в случае наибольших различий между стандартом и девиантом величина MMN сильно зависит от контекста: при перестановке местами стандарта и девианта выраженный потенциал MMN в одной конфигурации может полностью исчезать в обратной конфигурации. Однако субъективное различение этих же сигналов, хотя и изменялось при смене контекста, но всегда оставалось на надпороговом уровне. Таким образом, вопрос о том, можно ли считать MMN нейрональным коррелятом психофизического различения, остается открытым.

Процессы осознанного обнаружения различий звука не всегда находят отражение в MMN, в том числе при действии пространственных стимулов (Shestopalova et al., 2015; Шестопалова и др., 2017). Одной из причин этого является потеря части информации, содержащейся в ЭЭГ, в ходе усреднения при вычислении суммарных ответов. Как известно, вызванные потенциалы в принципе отражают закономерности активности мозга, имеющие четкую временную связь с сенсорными событиями, в то время как в основе различения могут лежать вызванные колебания (ВК; английский эквивалент — *event-related oscillations*, EROs), которые могут быть не строго синхронизованы по времени и фазе с изменениями стимуляции (Makeig et al., 2004; Herrmann et al., 2005). Более полную картину нейрональной активности, обеспечивающей слуховое различение, можно получить с помощью частотно-временного разложения сигналов ЭЭГ и измерения динамически изменяющихся характеристик различных ритмов мозга (см. обзоры Bendixen et al., 2012; Hanslmayr et al., 2016).

Синхронизированная с событием подстройка фазы колебаний (*phase resetting*, *phase alignment*) оценивается по величине фа-

зовой когерентности отдельных эпох (*inter-trial phase coherence*, ИТС). ИТС представляет собой независимый от амплитуды колебаний показатель, способный выявить фазовое согласование даже очень слабых колебаний. Применительно к пространственному слуху фазовая когерентность медленных колебаний ЭЭГ может рассматриваться как индикатор реакции мозга человека на начало движения звукового стимула (Shestopalova et al., 2020; Шестопалова и др., 2020). Другой показатель динамики ЭЭГ отражает модуляции спектральной мощности, связанные с внешним воздействием, и носит название “вызванное спектральное возмущение” (*event-related spectral perturbation*, ERSР) (Makeig et al., 2004).

Оба спектральных показателя неоднократно применялись при исследовании ЭЭГ в пассивной oddball-парадигме (см. обзор Herrmann et al., 2014). В некоторых случаях анализ мозговых ритмов может иметь преимущество перед измерением MMN: в работе Bishop, Hardiman (2010) была изучена ситуация, когда испытуемые успешно распознавали акустические девианты при отсутствии MMN в их реакциях. Увеличение реакции, связанное с обнаружением девиантов, наблюдалось в 82% случаев по показателю фазовой когерентности в тета-диапазоне и только в 70% случаев — в суммарной активности.

Характерные особенности ВК в условиях oddball-парадигмы состоят в следующем. Во-первых, стандартные и девиантные стимулы вызывают усиление колебаний в тета-диапазоне, причем в реакции на девианты тета-колебания больше по мощности и значительно сильнее синхронизованы в интервале 150–200 мс (Fuentemilla et al., 2008; Lin et al., 2007; Hsiao et al., 2009; Ko et al., 2012). Во-вторых, в реакции на стандартные стимулы во временном интервале 20–80 мс регистрируются ВК гамма-диапазона, имеющие кортикальное происхождение (Yabe et al., 2005; Schadow et al., 2009; Kaiser, Lutzenberger, 2005). Предполагается, что при совпадении акустической информации с содержанием сенсорной памяти генерируются ранние колебания гамма-диапазона, а при несовпадении — поздние ВК тета-диапазона (Yordanova et al., 2012). Получены также данные о тесном функциональном взаимодействии ВК в тета- и гамма-диапазонах (Canolty, 2006; Demiralp, 2007; Sauseng, 2010, обзор), физиологический смысл

которого остается предметом дальнейших исследований.

Опираясь на имеющиеся экспериментальные результаты, мы поставили задачу измерить спектральную мощность и фазовую подстройку ВК, регистрируемых при различении неподвижных и движущихся звуковых стимулов в условиях odd-ball парадигмы. Для этого мы применили частотно-временное разложение на основе вейвлетных функций к записям ЭЭГ, полученным в нашей недавней работе (Шестопалова и др., 2017). Целью настоящего исследования был поиск нейронального коррелята различения движущихся звуковых стимулов при смене функциональных ролей стандартных и девиантных стимулов. Предполагалось, что таким коррелятом может быть фазовая подстройка нейрональной активности тета-диапазона.

МЕТОДИКА

Подготовка эксперимента. В экспериментах приняли участие восемь праворуких испытуемых (женщин) с нормальным слухом в возрасте от 20 до 43 лет. Все исследования проведены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлений и одобрены Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета. Каждый участник представил письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему характера предстоящего исследования. Испытуемых располагали в комфортном кресле в экранированной звукоизолированной камере. В ходе регистрации ЭЭГ им предлагали читать книгу по своему выбору. Звуковые сигналы предъявлялись испытуемым дихотическим способом.

На предварительном этапе каждого эксперимента у всех испытуемых измеряли пороги слышимости для обоих ушей. Разница порогов левого и правого уха не превышала 6 дБ. Далее выставляли уровень интенсивности 50 дБ над порогом на обоих каналах, дихотически предъявляли идентичные шумовые послы и проводили центрирование звукового образа. Процедура центрирования состояла в том, что испытуемый должен был сообщать нажатием клавиш на клавиатуре, ощущает ли он положение звука как “центральное” (звуковой образ расположен по средней линии головы) или правее/левее центра. В зависимости от отчетов испытуемого, для каждого

из ушей проводилась коррекция интенсивности таким образом, чтобы стимул занял центральное положение.

Стимулы. Звуковые стимулы синтезированы с частотой дискретизации 96 кГц на основе отрезков белого шума. Длительность всех звуковых посылок была одинакова и равна 200 мс, не считая фронтов нарастания и спада, которые составляли 10 мс и сглаживались косинусоидальной функцией.

Пространственное положение стимулов задавалось величиной междушной задержки (ΔT) между бинаурально предъявляемыми сигналами. По характеру изменения ΔT стимулы подразделялись на два типа, которые в дальнейшем будут именоваться “неподвижный” и “скачок”:

- стимулы, моделировавшие неподвижный звуковой образ, расположенный по средней линии головы ($\Delta T = 0$). Исходные сигналы фильтровали в полосе 100–1300 Гц и предъявляли на оба уха.

- стимулы, моделировавшие мгновенное перемещение звукового образа влево или вправо от средней линии на угловое расстояние, соответствующее $\Delta T = 200$ мкс. Эффект резкого (мгновенного) перемещения звукового образа создавался за счет того, что в одном канале в середине стимула (через 100 мс от начала) из исходной шумовой посылки вырезали фрагмент длительностью 200 мкс, что приводило к смещению второй половины стимула на ту же величину. В результате в этом канале формировался опережающий сдвиг отсчетов, составляющих вторую половину сигнала, без паузы в середине (подробное описание в статье Альтмана и др., 2007). После сдвига выполнялись переоцифровка и сплайн-интерполяция отсчетов. Затем сигналы со сдвигом и исходные сигналы фильтровали в полосе 100–1300 Гц. Данный алгоритм синтеза обеспечивал отсутствие акустического щелчка в стимуле. При предъявлении на одно ухо сигнала со сдвигом, а на другое ухо — исходного сигнала, возникал скачок междушной задержки в дихотическом стимуле, причем момент скачка приходился всегда на его середину. Таким образом, первые 100 мс физические характеристики неподвижного и перемещающегося стимулов были идентичны, различия появлялись только в середине стимула и сохранялись до конца звучания.

Стимулы, содержавшие скачкообразное изменение междушной задержки, создавали у всех испытуемых ощущение резкого смеще-

ния звукового образа в левую или правую сторону. Поскольку слуховая система в силу инерционных свойств обрабатывает мгновенные изменения в положении звукового источника путем их сглаживания (Saberі, Hafter, 1997), скачкообразное изменение ΔT субъективно ощущается как быстрое движение стимула, а не как последовательная смена его положения. По причине сглаживания становится невозможным в точности определить момент начала девиации при сравнении неподвижного и перемещающегося стимулов. В связи с этим латентности всех компонентов потенциала, включая MMN и P3a, измеряются относительно включения стимула.

Синтезированные сигналы преобразовывали в аналоговую форму при помощи многоканальной аудиоплаты Gina24 (Echo Audio, США). Для подачи стимулов непосредственно к барабанной перепонке применяли звукоизлучатели ER-2 (Etymotic Research Inc., США) с амплитудно-частотными характеристиками, имеющими в диапазоне 0.1–10 кГц неравномерность ± 3 дБ. Ушные вкладыши звукоизлучателей обеспечивали дополнительное подавление внешних шумов на 30 дБ. На предварительном этапе каждого эксперимента у всех испытуемых измеряли пороги слышимости обеих ушей. Интенсивность сигналов устанавливалась на уровне 50 дБ над порогом слышимости на каждом ухе испытуемого.

Процедура получения негативности рассогласования

Звуковые стимулы предъявляли испытуемым дихотическим способом, согласно классической oddball-парадигме в прямой и обратной конфигурации. Каждая серия состояла из 420 стандартных (вероятность предъявления 0.84) и по 40 девиантных стимулов двух видов (вероятность предъявления каждого вида 0.08). В сериях с неподвижным стандартом (прямая конфигурация) девиантами служили стимулы типа “скачок”, по 40 девиантов, перемещавшихся влево и вправо от средней линии головы. Направление перемещения девиантов устанавливалось в квазислучайном порядке. В сериях, где стандартом являлся скачок влево или вправо (обратная конфигурация), девиантами служили 40 неподвижных центральных стимулов (рис. 1, вверху). Еще 40 девиантов в этих сериях (медленное движение) были использованы для другого исследования и в настоящей работе не рас-

сматриваются. Левосторонние и правосторонние серии в обратной конфигурации предъявлялись в квазислучайном порядке. Для каждого испытуемого было записано по шесть-семь серий каждого вида. Длительность серии составляла около 8 мин.

Регистрация ЭЭГ. Регистрацию ЭЭГ проводили при помощи хлорсеребряных электродов, в 32 точках по международной системе 10–20, с заменой точек отведения РОЗ/РО4 на С5/С6. Дополнительные электроды располагали на мочках ушей и на носу. Горизонтальную и вертикальную электроокулограммы записывали при помощи электродов, установленных над правым глазом и под левым глазом. Активность регистрировалась с помощью энцефалографа ActiveTwo (BIOSEMI, Голландия) и специально разработанной программы, обеспечивающей фильтрацию сигналов и запись на жесткий диск компьютера. ЭЭГ оцифровывалась в полосе 0–102 Гц с частотой дискретизации 2048 Гц с последующим понижением до частоты 512 Гц.

Анализ данных. Непрерывную запись ЭЭГ разбивали на эпохи длительностью 1000 мс, включая участок длительностью 300 мс до начала стимула и 700 мс после. После этого проводили вычисление потенциала на каждом канале относительно усредненного потенциала всех электродов и фильтровали в диапазоне 0.5–45 Гц. Затем проводили коррекцию ЭЭГ относительно базовой линии по предстимульному участку. Дальнейшая обработка ЭЭГ существенно отличалась от той, которая проводилась в предыдущем исследовании, исходные данные которого мы используем здесь (Шестопалова и др., 2017). Артефакты корректировали при помощи метода анализа независимых компонент (ICA), основанного на алгоритме infomax и реализованного в модуле EEGLab среды MATLAB (Delorme et al., 2007). Алгоритм оптимизирован для выявления движений глаз, морганий и нарушений контакта кожи с электродами. Независимые компоненты, соответствующие этим артефактам, удаляли (не более 5 компонент из 37). Эпохи, содержащие нестереотипные артефакты (вызванные движением испытуемого или временным нарушением контакта), удаляли целиком с помощью приложения EEGLab (не более 2% эпох в каждой серии). После устранения артефактов ЭЭГ восстанавливали и принимали в качестве референса усредненный потенциал электродов на мочках ушей. Затем эпохи ЭЭГ сортировали по

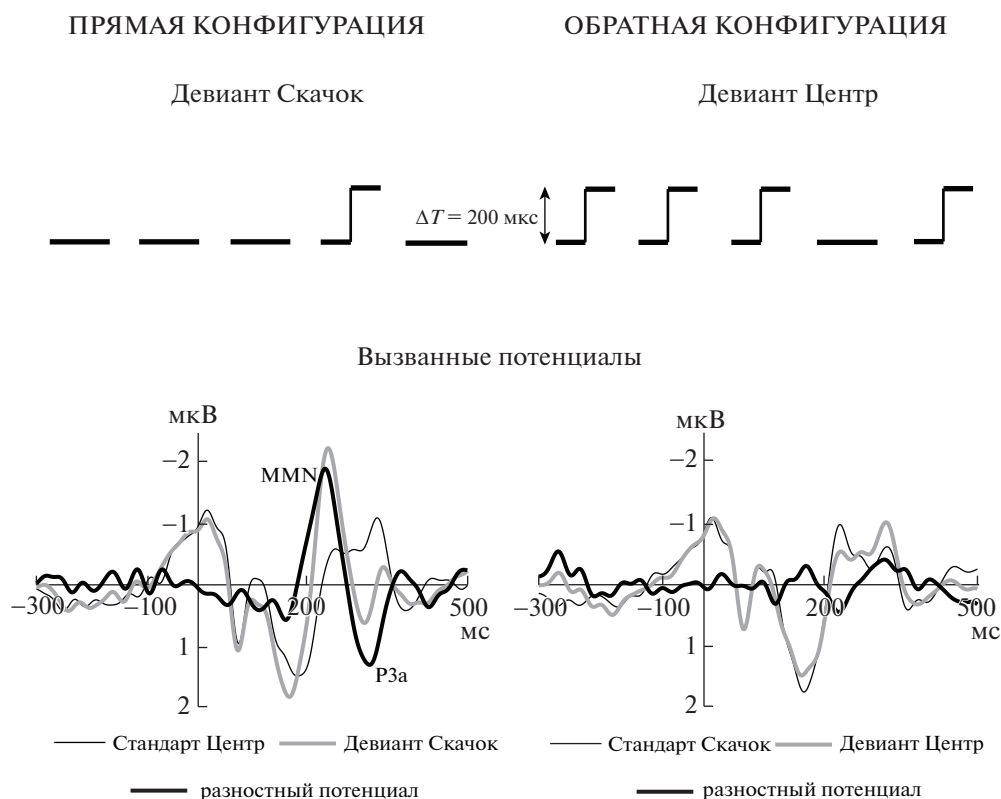


Рис. 1. Вызванные потенциалы в прямой и обратной конфигурации. Вверху: схема стимуляции в прямой и обратной oddball-парадигме. Стимулы либо были расположены по средней линии головы (Центр), либо резко смещались влево или вправо на угол, соответствующий $\Delta T = 200$ мкс (Скачок). Внизу: вызванные потенциалы в реакции на стандарты и девианты, а также соответствующие разностные потенциалы, усредненные по фронто-центральному кластеру (AF3, F3, FC1, AF4, F4, FC2, Fz) и по всей группе испытуемых. Негативность вверх.

Fig. 1. Grand-averaged ERPs recorded with the reversed oddball stimulation. Top panel: schematic of ITD patterns of the sound stimuli used in the experiment. The stimuli were either located near the head midline (Центр) or displaced abruptly leftward or rightward covering the angle corresponding to ITD = 200 μ s (Скачок). Bottom panel: the ERPs elicited by standards and deviants, and the corresponding difference potentials averaged over the frontocentral group of electrodes (AF3, F3, FC1, AF4, F4, FC2, Fz). Negativity upward.

видам стимулов. Чтобы сбалансировать размер выборки между реакциями на стандарты и девианты, реакции на стандарты анализировали только по эпохам, непосредственно предшествующим эпохам с реакциями на девианты. Последующий анализ выполнялся по выборкам из 270 ± 15 эпох одного вида в среднем для одного испытуемого.

Вызванные потенциалы. Для получения вызванных потенциалов на стандартные и девиантные стимулы ЭЭГ дополнительно фильтровали в полосе 2–30 Гц. После фильтрации записи ЭЭГ усредняли отдельно для каждого испытуемого во фронто-центральной кластере электродов (AF3, F3, FC1, AF4, F4, FC2, Fz), поскольку в этих отведениях наблюдается максимальная выраженность потенциала MMN (Näätänen et al., 2007). Негативность рассогласования (MMN) вычисля-

ли как разностную волну, получаемую вычитанием ответа на стандарт из ответа на девиант. Затем производили усреднение по группе испытуемых для получения grand-усредненных кривых.

Достоверность возникновения MMN оценивали путем сравнения ответов на стандарт и девиант. Интервал достоверности для амплитуды MMN определяли при помощи скользящего t-теста Стьюдента. Для этого по индивидуальным кривым находили средние значения амплитуды ответа на стандарт и девиант во временном окне шириной 50 мс, последовательно сдвигая положение окна по временной оси с шагом в 1 отсчет (приблизительно 2 мс). Статистическое сравнение индивидуальных ответов на стандарт и девиант выполнялось на каждом шаге. Интервал между отсчетами, где значимость различий до-

стигала $p < 0.05$, считался интервалом достоверности MMN.

Частотно-временной анализ. Средние величины вызванных изменений спектральной мощности (ERSP) для каждой эпохи вычисляли для стандартов и девиантов каждой серии в каждом канале при помощи частотно-временного вейвлет-преобразования (функция EEGLab “pop_newtimef” (Delorme et al., 2007)). Вейвлетному преобразованию подвергались записи ЭЭГ, фильтрованные в диапазоне 0.5–45 Гц. В качестве спектральной базовой линии принимали среднюю мощность на предстимульном участке длительностью 300 мс. Двести пятьдесят отсчетов ERSP получали в интервале от –48 мс до 446 мс (относительно начала стимула) для 83 логарифмических частот в диапазоне от 4 до 45 Гц, используя 1.8 цикла вейвлета Морле на нижней частоте и 11.25 цикла на верхней. Ширина окна вейвлета составила 505 мс. Спектральные преобразования включали нормировку относительно усредненной спектральной мощности на участке базовой линии с получением показателя ERSP в шкале децибел (дБ).

Степень фазовой когерентности колебаний одиночных эпох для 83 логарифмических частот (от 4 до 45 Гц) вычисляли аналогичным образом при помощи функции “pop_newtimef”. Для каждой эпохи отсчет фазы колебания производился от момента начала стимула. Показатель когерентности (ITC) выражен в относительных безразмерных единицах в пределах от 0 до 1.

Таким образом были получены частотно-временные представления (ЧВП) величин ERSP и ITC по индивидуальным данным для стандартов и девиантов в прямой и обратной конфигурации. Разностные ЧВП для ERSP и ITC вычисляли вычитанием соответствующих ЧВП ответа на стандарт из ответа на девиант. Затем эти данные усреднялись между электродами фронто-центрального кластера (AF3, F3, FC1, AF4, F4, FC2, Fz). Индивидуальные ЧВП (как исходные, так и разностные) усредняли в пяти частотных полосах (тета: 4–7 Hz, нижняя альфа-полоса: 7–10 Hz, верхняя альфа-полоса: 10–13 Hz, бета: 13–30 Гц, гамма: 30–45 Гц) для получения индивидуальных кривых ERSP и ITC в каждой полосе. Затем индивидуальные данные усредняли по всей группе для получения гранд-усредненных кривых. Интервал достоверности для различий ERSP и ITC в реакциях на стандарты и девианты в прямой и обратной конфигураци-

ях определяли в каждой частотной полосе так же, как и в случае разностного потенциала, при помощи скользящего t-теста Стьюдента с временным окном шириной 52 мс.

Для каждого испытуемого были вычислены средние величины разностных ERSP и ITC путем усреднения разностных кривых ЧВП во временном окне 150–300 мс от включения сигнала. Выбор временного окна определялся тремя факторами: 1) традиционное окно формирования MMN составляет 150–200 мс (Näätänen et al., 2007), но в случае пространственной девиации оно может быть несколько шире, достигая 300 мс (Shestopalova et al., 2012); 2) в области низких частот ЧВП имеют меньшее разрешение по времени, чем на высоких; 3) часть вызванных колебаний, представляющих интерес, может быть слабо синхронизирована с событием.

Средние величины разностных ERSP и ITC анализировали по отдельности с помощью 2-факторного дисперсионного анализа (rmANOVA) с факторами Полоса (тета, нижняя альфа, верхняя альфа, бета, гамма) и Конфигурация (прямая, обратная). Для степеней свободы применяли поправку Гринхуза-Гайсера. При проведении множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Все сравнения проводили с уровнем значимости $p < 0.05$.

Аналогичными способами было проведено сравнение ответов на стандартные стимулы между собой для выявления различий, связанных с физическими свойствами сигналов, а не их ролями в потоке стимулов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Суммарные вызванные ответы на стандарты и девианты, а также разностные потенциалы, приведены на рис. 1 внизу. В прямой конфигурации в интервале 194–260 мс получен достоверно идентифицируемый негативный компонент MMN ($p < 0.05$) с пиковой латентностью 239 ± 5 мс (относительно начала стимула) и амплитудой 2.1 ± 0.2 мкВ. В обратной конфигурации статистически значимой MMN не обнаружено. Достоверных различий между вызванными потенциалами на неподвижный и движущийся стандарты также выявлено не было (скользящий t-тест Стьюдента, $p > 0.05$).

ЧВП реакций на стандарты и девианты приведены на рис. 2 и 3. Пунктирными линиями выделены временные интервалы 150–

300 мс, в которых производилось усреднение спектральных показателей для дисперсионного анализа. Сравнивая реакции на стандарты обеих конфигураций в области формирования MMN, следует отметить более высокую синхронизацию медленных колебаний, вызываемую стандартом-скачком (по сравнению с центральным стандартом) (рис. 3, верхние панели), при несколько меньшей мощности (рис. 2, верхние панели). Дисперсионный анализ (rmANOVA) средних величин ERSP ответов на стандарты (усредненных по полосам частот во временном интервале 150–300 мс) с факторами Полоса (тета, нижняя альфа, верхняя альфа, бета, гамма) и Стандарт (неподвижный, движущийся) не выявил значимых эффектов и взаимодействий, однако попарные сравнения показали, что различия мощности в тета-диапазоне достигли уровня значимости ($p < 0.05$). Дисперсионный анализ средних значений ИТС выявил пограничную значимость эффекта Стандарт ($F(1, 7) = 4.87, p = 0.063$), высокую значимость эффекта Полоса ($F(1.61, 11.30) = 13.47, p < 0.01$) и значимое взаимодействие Полоса*Стандарт ($F(1.91, 13.42) = 7.90, p < 0.01$). В попарных сравнениях подтвердилась более высокая синхронизация в реакции на движущийся стандарт (скачок) в тета- и нижней альфа-полосе ($p < 0.05$).

Обращает также на себя внимание тот факт, что в прямой конфигурации девиант-скачок вызывал заметное усиление (рис. 2, левая средняя панель) и выраженную синхронизацию альфа-колебаний во временном интервале суммарного ответа (MMN) (рис. 3, левая средняя панель). В обратной конфигурации этот же стимул (скачок), использованный в качестве стандарта, вызывал значительно меньшие изменения как ERSP, так и ИТС в альфа-диапазоне. Неподвижный центральный стимул слабее отражался на спектральных показателях (по сравнению со скачком) в обеих конфигурациях.

Разностные ЧВП приведены на рис. 2 и 3 на нижних панелях. В результате усреднения этих данных в пределах каждой из частотных полос получены гранд-усредненные кривые (рис. 4), иллюстрирующие вклад каждого из мозговых ритмов в формирование разностного потенциала. Важно отметить, что в прямой конфигурации максимум как спектрального возмущения, так и фазовой когерентности в интервале формирования MMN (150–300 мс) приходился на долю альфа-колебаний. В об-

ратной конфигурации в этом временном промежутке фазовая когерентность реакций на девиант была ниже, чем на стандарт, причем десинхронизация в основном приходилась тоже на диапазон альфа-частот.

Серой обводкой около кривых на рис. 4 показаны интервалы достоверности ($p < 0.05$) различий между ЧВП реакций на стандарт и девиант, установленные при помощи скользящего t -теста в каждой из пяти частотных полос. Спектральное возмущение демонстрировало значимые различия в реакциях на стандарт и девиант только в обратной конфигурации: в тета-полосе различия были достоверны в интервале 246–306 мс, а в гамма-полосе — в интервале 234–376 мс. Фазовая когерентность реакций на стандарт и девиант в прямой конфигурации различалась в интервалах 192–328 мс и 196–334 мс в нижней и верхней альфа-полосах соответственно. В обратной конфигурации различия когерентности были достоверны только в верхней альфа-полосе в интервале 205–221 мс.

Дисперсионный анализ (rmANOVA) средних величин ERSP и ИТС в разностных ЧВП (усредненных по полосам частот) с факторами Полоса (тета, нижняя альфа, верхняя альфа, бета, гамма) и Конфигурация (прямая, обратная) не выявил значимых различий для ERSP ($p > 0.05$). В то же время для ИТС обнаружен эффект Полосы ($F(1.68, 11.75) = 8.60, p < 0.01$) и Конфигурации ($F(1, 7) = 18.45, p < 0.01$), а также их взаимодействие ($F(1.98, 13.84) = 16.37, p < 0.001$). Согласно попарным сравнениям, взаимодействие было связано с тем, что только в бета- и гамма-полосах отсутствовал эффект Конфигурации ($p > 0.05$), а в тета-альфа-полосах когерентность была выше в прямой конфигурации, чем в обратной ($p < 0.05$). Кроме того, в обратной конфигурации отсутствовали достоверные различия по степени когерентности у разных ритмов ($p > 0.05$), в то время как в прямой конфигурации когерентность колебаний в нижней альфа-полосе была достоверно выше, чем в тета-, бета- и гамма-полосах ($p > 0.05$), а когерентность в верхней альфа-полосе — выше, чем в бета-полосе ($p > 0.05$). Таким образом, различия когерентности между конфигурациями максимальны в альфа-диапазоне. В диапазоне бета- и гамма-колебаний дисперсионный анализ ИТС не выявил никаких эффектов ($p > 0.05$). Однако различия гамма-ERSP между стандартом и девиантом были значимы только в обратной конфигура-

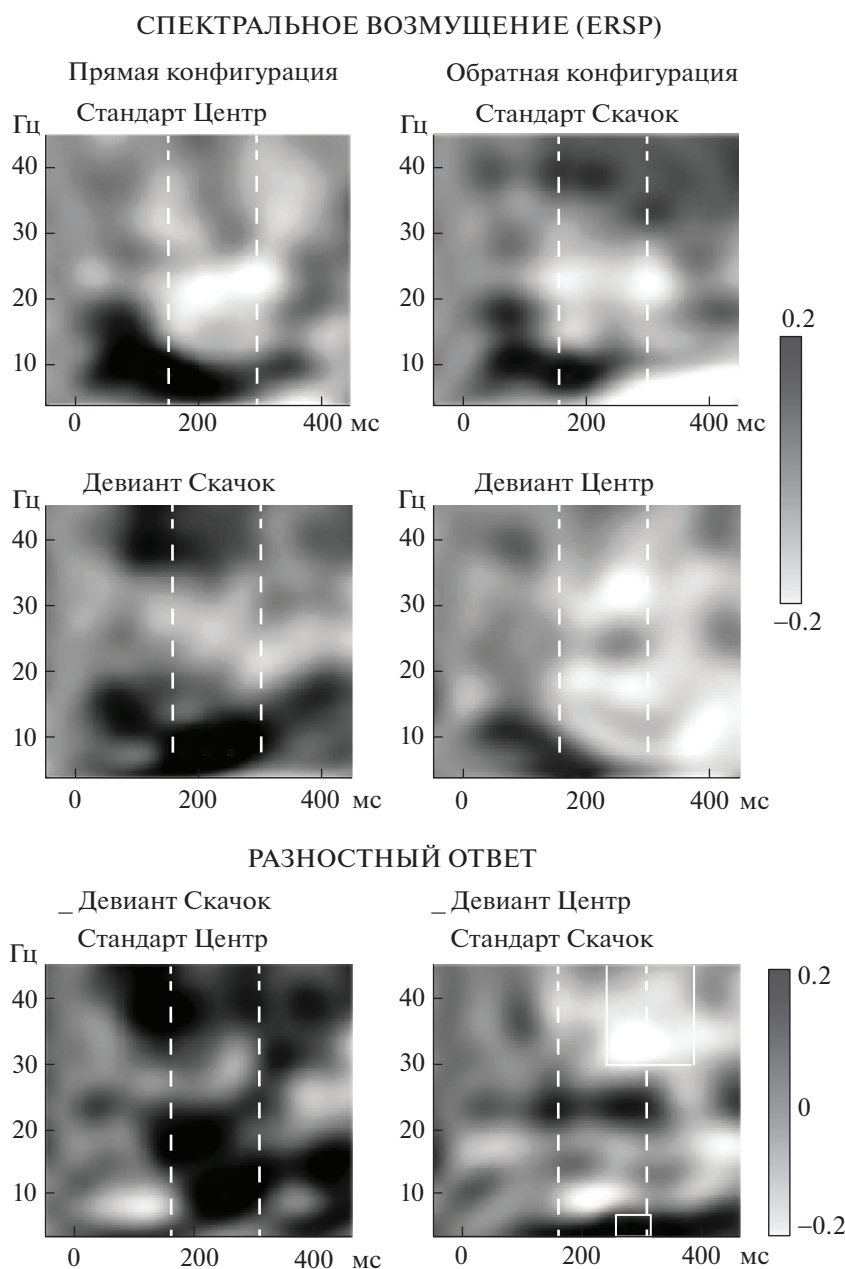


Рис. 2. Частотно-временные представления (ЧВП) вызванного спектрального возмущения в реакциях на стандарты (вверху), девианты (в середине), а также разность между ними (внизу); усреднение по фронто-центральному кластеру и по всей выборке. Пунктирными линиями показаны временные интервалы 150–300 мс, в которых производилось усреднение спектральных показателей для дисперсионного анализа. Черные и белые контуры очерчивают области, в пределах которых обнаружены достоверные различия между спектральными показателями в реакциях на стандарты и девианты. Градиентные шкалы показывают мощность спектрального возмущения в дБ.

Fig. 2. Grand-averaged time-frequency plots of the spectral perturbation (ERSP) evoked in the frontocentral group of electrodes (AF3, F3, FC1, AF4, F4, FC2, Fz) by standards (top panel) and deviants (middle panel) and difference time-frequency plots (bottom panel) obtained in the reversed oddball experiment. Here and in the next figures: “Прямая конфигурация” means Direct oddball sequence and “Обратная конфигурация” means Reversed sequence of the stimuli. The dashed lines show the 150–300-ms time windows used to compute the averaged values entered into the ANOVAs. Black and white contours outline the time-frequency regions in which the moving average t-test yielded significant differences between responses to standards and deviants. Gradient scales show the ERSP power expressed in dB.

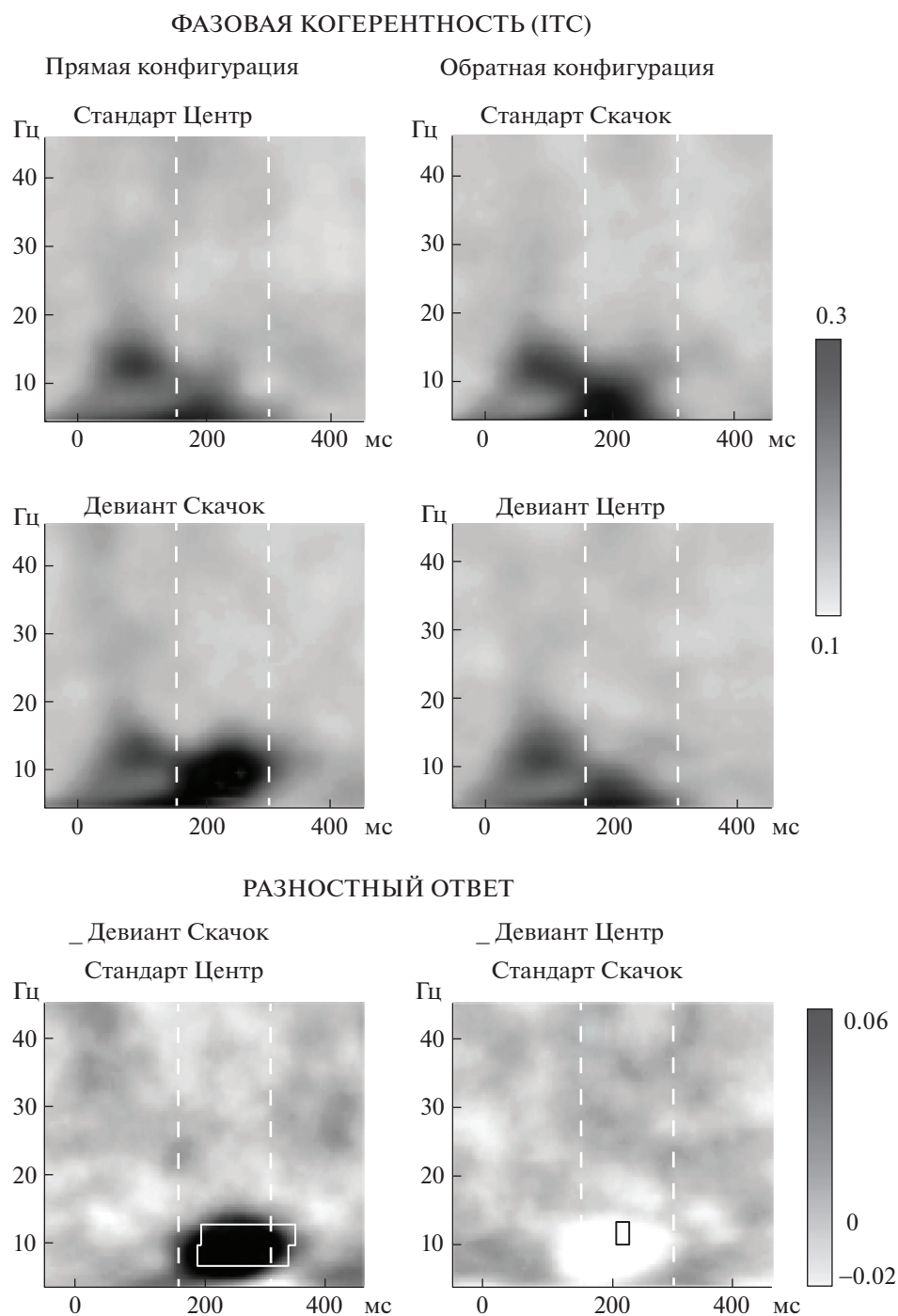


Рис. 3. Частотно-временные представления (ЧВП) фазовой когерентности в реакциях на стандарты (вверху), девианты (в середине), а также разность между ними (внизу). Градиентные шкалы показывают степень когерентности в относительных единицах. Выборка данных и обозначения — как на рис. 2.

Fig. 3. Grand-averaged time-frequency plots of the phase coherence (ITC, bottom panel) evoked in the frontocentral group of electrodes. Gradient scales show the ITC values expressed in relative units. Panels arrangement, data averaging and indications are similar to those of Fig. 2.

ции ($p < 0.05$ по результатам t -теста), следовательно, смена контекста все же оказывала влияние на этот показатель.

Различия спектральных показателей в прямой и обратной конфигурации наглядно

иллюстрирует рис. 5, на котором приведены пространственные распределения ERSР и ITC, вычисленные для разностных величин, усредненных в окне 150–300 мс. Описанные выше значимые различия когерентности в

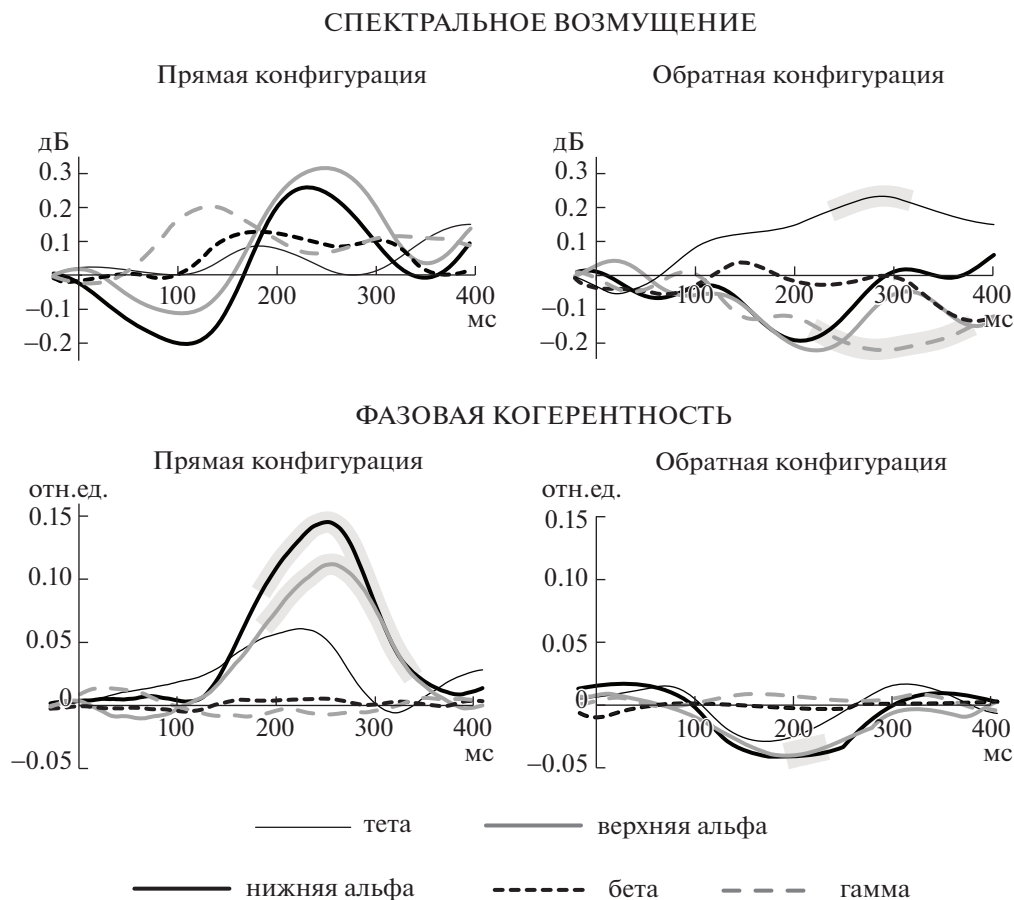


Рис. 4. Вызванные колебательные ответы в каждой из пяти частотных полос (усреднение по фронто-центральному кластеру и по всей выборке). Серой обводкой около кривых показаны интервалы достоверности различий между ЧВП реакций на стандарт и девиант (скользящий t-тест, $p < 0.05$).

Fig. 4. Grand-averaged evoked oscillatory responses in five frequency ranges. Grey areas show the time intervals in which the responses to standards and deviants differed significantly (paired t-tests in the 52-ms sliding window, $p < 0.05$).

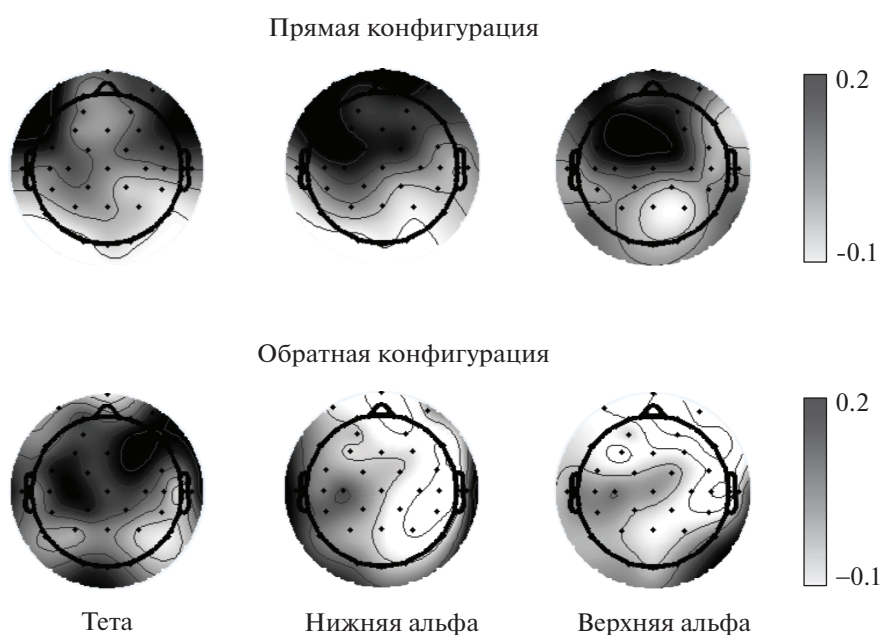
реакциях на стандарт и девиант нашли отражение в обширном фронто-центральном распределении разностной ИТС, симметрично охватывающем не только точки AF3, F3, FC1, AF4, F4, FC2 и Fz, по которым проводился статистический анализ, но и более латеральные отведения FC5, FC6, F7 и F8.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование посвящено влиянию пере-становки стандартных и девиантных стимулов на вызванное спектральное возмущение (ERSP) и фазовую когерентность (ИТС) мозговых ритмов, регистрируемых в традиционной oddball-парадигме. Стандартами и девиантами служили дихотические стимулы, моделирующие неподвижный звуковой образ, расположенный по средней линии головы, и мгновенное перемещение (скачок) звукового образа влево или вправо от средней линии головы.

Принципиально важный результат при анализе суммарных ответов состоял в том, что смена ролей стандартов и девиантов в oddball-парадигме кардинальным образом отражалась на разностном потенциале: когда стандартом был неподвижный центральный стимул, генерировалась хорошо выраженная MMN, а когда стандартом становился скачок, MMN отсутствовала. Этот эффект подробно описан в наших предыдущих работах (Shestopalova et al., 2015; Шестопалова и др., 2017). Ранее нами было показано также (Шестопалова и др., 2017), что психофизическое (осознанное) различие этих стимулов тоже ухудшается при смене контекста, но все же остается выше порога: процент правильно распознанных девиантов составлял 95%, когда скачок был девиантом, и 77%, когда он становился стандартом. MMN часто рассматривается как коррелят предсознательного об-

СПЕКТРАЛЬНОЕ ВОЗМУЩЕНИЕ



ФАЗОВАЯ КОГЕРЕНТНОСТЬ

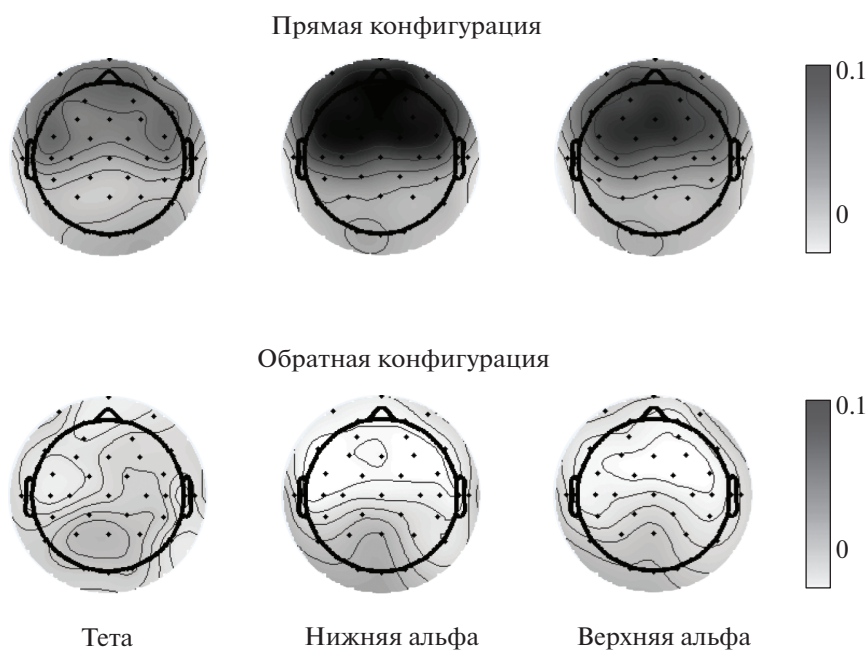


Рис. 5. Топограммы разностных вызванных колебательных ответов, усредненных во временном интервале 150–300 мс. Вверху — топограммы разностных величин полного ERSP, внизу — ИТС. Усреднение произведено по фронто-центральному кластеру и по всей выборке. Масштабы для разных частотных полос не совпадают. Градиентные шкалы — как на рис. 2.

Fig. 5. Scalp distributions of the evoked difference oscillatory responses averaged over the 150–300-ms time window. Top panel: difference ERSP topograms. Bottom panel: difference ITC topograms. “Тета” is for theta-, “Нижняя альфа” is for lower alpha- and “Верхняя альфа” is for upper alpha-band. Note the differences in scaling for theta- and alpha oscillations. Gradient scales are similar to those of Fig. 2.

наружения различий в поступающем потоке стимулов, являющийся основой для их последующего осознанного обнаружения. Однако в обратной конфигурации, когда скачок служил стандартом, осознанное различие было зарегистрировано в отсутствие выраженного потенциала MMN.

Имеющиеся в литературе исследования мозговых ритмов указывают, что акустическая oddball-стимуляция может приводить как к усилению медленных ВК, так и к реорганизации их фазы при предъявлении девиантов (Herrmann et al., 2014). Вызванные потенциалы на стандарт и девиант можно рассматривать как результат изменений колебательной активности мозга, которая модулируется двумя независимыми факторами: физическими свойствами стимулов (в нашем случае это неподвижный сигнал и скачок) и их контекстными ролями (стандарт или девиант). Сравнивая между собой ответы на разные стандарты, можно оценить различия колебательной активности, связанные с физическими свойствами стимулов, т.е. преимущественно с восходящей сенсорной обработкой поступающих сигналов.

Сравнивая полученные нами ЧВП реакций на стандарты и девианты, следует прежде всего подчеркнуть, что различия в реакциях в большой степени связаны с разной фазовой подстройкой в ответ на разные типы стимулов — неподвижный и скачок. Независимо от роли в потоке стимулов, скачок вызывал максимальную подстройку фазы в тета- и альфа-диапазонах с латентностью около 200 мс от включения, т.е. через 100 мс после скачка в сигнале. В ответах на неподвижные стимулы в этом временном интервале наблюдаются меньшие значения ИТС для тех же диапазонов частот.

Необходимо также отметить, что различия, наблюдавшиеся между ответами на стандарты и девианты в oddball-парадигме, не исчерпывались различиями ответов на скачок и неподвижный стимул в роли стандартов. При предъявлении скачка в роли девианта увеличение когерентности медленных колебаний по сравнению с реакцией на неподвижный сигнал было гораздо большим (практически в два раза), чем при его действии в роли стандарта. В ответ на неподвижный девиант на фоне движущихся стандартов мощность альфа-колебаний падает, а степень синхронизации не меняется по сравнению с реакцией на неподвижный стандарт. Други-

ми словами, наблюдаемые нами различия когерентности в реакциях на неподвижный стимул и скачок в роли стандартов усиливаются при их предъявлении в роли девиантов.

Предположительно, различия в степени когерентности ВК в реакциях на два типа стандартов являлись определяющими для предсознательного различения сигналов в двух противоположных конфигурациях. Когда на фоне неподвижного стандарта предъявлялся девиант-скачок, возникала дополнительная синхронизация медленных ВК, и вследствие этого формировалась значимая MMN как результат усреднения когерентных ВК одиночных эпох. В обратной конфигурации, при предъявлении неподвижного девианта, происходила десинхронизация медленных ВК, и усреднение слабо когерентных ВК не позволяло наблюдать суммарный потенциал. Однако можно предположить, что вызванное неподвижным девиантным стимулом снижение когерентности является достаточным условием для предсознательного различения (не нашедшего отражения в MMN), которое может стать основой для формирования поведенческого ответа. Выполненное ранее психофизическое тестирование показывало вполне уверенное различение пространственных признаков звука в обратной конфигурации (Шестопалова и др., 2017).

Отдельно следует остановиться на степени вовлеченности разных нейрональных ритмов в процессы предсознательного различения. К настоящему времени в литературе имеется единственная обобщающая гипотеза относительно спектрального возмущения (ERSP), вызванного предъявлением девиантного стимула (Herrmann et al., 2014). Гипотеза состоит в том, что ранние (20–80 мс) ВК гамма-диапазона (около 40 Гц) отражают совпадение поступающей при предъявлении стандартов акустической информации с содержанием сенсорной памяти. В ряде работ установлено, что в реакции на девианты гамма-колебания отсутствуют или они намного слабее, чем в реакции на стандарты (Yabe et al., 2005; Schadow et al., 2007, 2009; Kaiser, Lutzenberger, 2005). С другой стороны, поздние ВК тета-диапазона (150–200 мс) предположительно отражают несовпадение обнаруженных признаков девиантных стимулов со сформировавшимся сенсорным следом (Fuentemilla et al., 2008; Lin et al., 2007; Hsiao et al., 2009; Ko et al., 2012). Таким образом, данная гипотеза напрямую связывает генерацию гамма- и тета-

колебаний со структурой последовательности, безотносительно характеристик самих сигналов. Следовательно, в рамках этой гипотезы при смене конфигурации на противоположную должна по-прежнему наблюдаться генерация ранних гамма- и поздних тета-колебаний при действии поменявшихся ролями стандартов и девиантов.

Согласно нашим результатам, достоверные различия между ERSP в реакциях на стандарты и девианты в тета- и гамма-полосах обнаружены только в обратной конфигурации, когда стандартом служил скачок. Однако ослабление гамма-частот при предъявлении неподвижных девиантов было статистически значимым не в раннем временном интервале, как предсказывает гипотеза, а в позднем, между 234 и 376 мс, причем этот промежуток перекрывал интервал достоверности различий ERSP в тета-полосе (рис. 4). В раннем интервале (менее 100 мс) ослабление гамма-колебаний тоже имело место, но не достигало уровня значимости. В прямой конфигурации различий между ERSP в реакциях на стандарты и девианты не обнаружено ни в тета-, ни в гамма-полосе. Таким образом, изменения спектральной мощности в oddball-парадигме определялись преимущественно пространственными признаками девиантных и стандартных стимулов (см. выше) и кардинально зависели от смены ролей. Предъявление скачка в качестве повторяющегося стандарта приводило к появлению гамма-колебаний на протяжении значительной части эпохи анализа, а в случае неподвижного стандарта ничего подобного не происходило. Предъявление скачка в качестве девианта вызывало усиление тета-колебаний по сравнению с действием неподвижного стандарта.

Накопленные в литературе экспериментальные данные относительно фазовой подстройки (ИТС) указывают, что при действии девиантных стимулов возрастает когерентность медленных колебаний, особенно в тета-диапазоне (Lin et al., 2007; Fuentemilla et al., 2008; Hsiao et al., 2009; Ko et al., 2012; Zhang et al., 2019). Иными словами, существующая гипотеза связывает когерентность тета-колебаний с предсознательным обнаружением девиантных стимулов. Настоящее исследование показало, что в прямой конфигурации когерентность медленных ВК действительно возрастает, но наиболее выраженная реорганизация фазы происходила в альфа-, а не в тета-полосе. В нижнем и верхнем альфа-диа-

пазоне ИТС при предъявлении девианта-скачка была достоверно выше, чем при действии неподвижного стандарта. В тета-полосе наблюдалась аналогичная тенденция, но без статистически значимых различий. В то же время в обратной конфигурации более высокая когерентность возникала при действии скачка в роли стандарта, причем этот эффект достигал значимости только в верхнем альфа-диапазоне. Следовательно, как и в случае ERSP, существующая в литературе интерпретация функциональной роли различных ритмов мозга в ходе предсознательного различения стимулов не выдерживает проверки сменой структуры последовательности на противоположную.

До некоторой степени удивительным представляется обнаруженное нами преобладание фазовых эффектов в альфа-, а не в тета-диапазоне, как можно было ожидать на основании данных литературы (Wang et al., 2018; Clouter et al., 2017; Yan et al., 2017; Roberts et al., 2018). Поскольку усиление когерентности альфа-колебаний наблюдалось только в прямой конфигурации, оно не могло быть связано с временной структурой последовательности (она одинаковая в обеих конфигурациях) или с бинауральной природой пространственных признаков. Синхронизация альфа-частот возникала при предъявлении девианта-скачка в контексте неподвижных стандартов, но не наоборот. Следовательно, можно предположить, что именно наличие динамических изменений девиантного стимула явилось причиной фазовой подстройки в более высокочастотном диапазоне, чем описано в большинстве работ. Однако в ряде работ, использовавших изменения длительности коротких стимулов (менее 100 мс) либо стимулы с динамическими изменениями (Fuentemilla et al., 2008; Hsiao et al., 2009; Ko et al., 2012; Granados et al., 2018), описана максимальная выраженность подстройки именно тета-полосы. Поэтому маловероятно, что быстрые изменения в сигнале сами по себе могли привести к сдвигу фазовых эффектов в сторону альфа-диапазона.

Другое важное отличие прямой конфигурации от обратной состоит в том, что только при действии девианта-скачка формируется выраженный позитивный компонент Р3а (рис. 1), отсутствующий в случае неподвижного девианта. Этот компонент считается индикатором произвольного переключения внимания и может отражать как сенсорные, так и когнитивные аспекты сенсорного собы-

тия (Barcelo et al., 2006; Friedman et al., 2001; Polich, 2007). Ранее мы уже описывали особенности генерации Р3а при использовании скачка в качестве девианта (Шестопалова и др., 2015). В настоящем исследовании латентность Р3а составила около 320 мс, а следовательно, развитие процессов переключения внимания перекрывалось по времени с интервалом достоверности фазовых различий стандарт-девиант в альфа-диапазоне.

Как известно, колебания альфа-диапазона считаются отражением ритмических флуктуаций деполяризации мембран тормозных нейронов, и синхронизация альфа-колебаний традиционно интерпретировалась как показатель работы мозга в режиме покоя, при минимальной информационной нагрузке (Klimesch et al., 2007). Поэтому усиление альфа-активности в ходе интенсивных когнитивных процессов, связанных с различением акустических сигналов при одновременном чтении книги, может представляться несколько парадоксальным. Однако, согласно современным представлениям, альфа-колебания связаны с активизацией нисходящего (top-down) контроля, и их роль как тормозного фильтра состоит в функциональном торможении определенных зон коры. Усиление альфа-колебаний в связи с вовлечением рабочей памяти и внимания приводит к избирательному подавлению обработки, не относящейся к основной задаче информации, тем самым способствуя формированию высокоизбирательной нейронной сети (Lenartowicz et al., 2018; Deiber et al., 2020). Наблюдавшаяся реорганизация фазы ВК вероятнее всего отражает перестройку возбудимости областей коры, обеспечивающих пространственное различение в oddball-парадигме. Состояние возбуждения или торможения согласованно изменяется точно в тех временных интервалах, где восходящая сенсорная обработка взаимодействует с нисходящими процессами. Фазовая перестройка альфа-частот, ответственная частично за рост амплитуды вызванных потенциалов, обеспечивает таким образом точное временное согласование процессов предсознательного различения.

Основные ограничения настоящего исследования связаны с небольшим размером выборки ($n = 8$). Чтобы выяснить, насколько универсальными являются обнаруженные нами закономерности, следует провести эксперименты в oddball-парадигме на большей выборке и с использованием других видов

звуковых стимулов, например, различающихся по интенсивности, по спектральному составу или положению в пространстве. Важное значение при этом будут иметь различия реакций на стандартные стимулы, определяющие акустический контекст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование не подтверждает имеющуюся в литературе гипотезу оносительной связи генерации гамма- и тета-колебаний со структурой oddball-последовательности, предполагающую, что ранние ВК гамма-диапазона отражают совпадение поступающей информации с содержанием сенсорной памяти, а поздние ВК тета-диапазона отражают их несовпадение. Генерация ВК в условиях обратной oddball-стимуляции не соответствовала этой концепции.

Наблюдавшиеся различия в синхронизации низкочастотных колебаний были связаны не только с реакцией мозга на совпадение и несовпадение, но и с конкретным стимульным контекстом. Влияние контекста могло определяться как восходящей сенсорной обработкой стандартов и девиантов, так и нисходящими процессами, повышающими эффективность нейронной сети при решении определенной задачи.

Результаты исследования указывают на то, что объективным показателем различения движущихся звуковых стимулов в oddball-парадигме можно считать степень фазовой когерентности медленных колебаний. В прямой конфигурации предсознательному различению соответствовал выраженный рост когерентности медленных колебаний, который, вероятно, послужил основой формирования MMN. В обратной конфигурации показателем обнаружения девиантов являлось падение когерентности (десинхронизация) альфа-диапазона и в меньшей степени — тета-диапазона. Успешное психофизическое различение девиантов в потоке стандартов было получено в обеих конфигурациях. Предположительно, вызванные стимулом синхронизация и десинхронизация медленных колебаний отражают взаимодействие восходящих и нисходящих процессов, необходимое для формирования поведенческого ответа.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской

Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0006. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф., Варфоломеев А.Л., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б. Негативность рассогласования как показатель различительной локализационной способности слуховой системы человека. *Физ. Чел.* 2007. 33 (5): 22–30.
- Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А. Негативность рассогласования и пространственный слух. *Успехи физиологических наук.* 2019. 50 (3): 14–33.
- Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И. Активное и пассивное различение движущихся звуковых стимулов: суммарные реакции мозга человека. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2015. 101 (9): 1079–1091.
- Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И., Вайтулевич С.Ф. Влияние акустического контекста на перцептивные различия пространственных звуковых сигналов. *Физ. Чел.* 2017. 43 (6): 1–11.
- Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И. Ритмическая активность мозга человека, связанная с движением звуковых стимулов. *Журнал высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2020. 70 (5): 616–634. <https://doi.org/10.31857/S0044467720050111>
- Barcelo F., Escera C., Corral M.J., Periáñez J.A. Task switching and novelty processing activate a common neural network for cognitive control. *J Cognitive Neurosci.* 2006. 18: 1734–1748.
- Bendixen A., SanMiguel I., Schröger E. Early electrophysiological indicators for predictive processing in audition: a review. *Int J Psychophysiol.* 2012. 83: 120–131.
- Bishop D.V.M., Hardiman M.J. Measurement of mismatch negativity in individuals: a study using single-trial analysis. *Psychophysiology.* 2010. 47: 697–705.
- Canolty R.T., Edwards E., Dalal S.S., Soltani M., Nagarajan S.S., Kirsch H.E., Berger M.S., Barbaro N.M., Knight R.T. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science.* 2006. 313: 1626–1628.
- Clouter A., Shapiro K.L., Hanslmayr S. Theta Phase Synchronization Is the Glue that Binds Human Associative Memory. *Curr Biol.* 2017. 27 (20): 3143–3148. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.001>
- Deiber M.-P., Hasler R., Colin J., Dayer A., Aubry J.-M., Baggio S., Perroud N., Ros T. Linking alpha oscillations, attention and inhibitory control in adult ADHD with EEG neurofeedback. *NeuroImage: Clinical.* 2020. 25: 1021–45. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102145>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.004>
- Demiralp T., Bayraktaroglu Z., Lenz D., Junge S., Busch N.A., Maess B., Ergen M., Herrmann C.S. Gamma amplitudes are coupled to theta phase in human EEG during visual perception. *Int J Psychophysiol.* 2007. 64: 24–30.
- Friedman D., Cycowicz Y.M., Gaeta H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav R.* 2001. 25: 355–373.
- Fuentemilla L., Marco-Pallare's J., Münte T.F., Grau C. Theta EEG oscillatory activity and auditory change detection. *Brain Res.* 2008. 1220: 93–101.
- Granados D., Lugo S.Z., Morales P.T., Castañeda-Villa N. Time-frequency analysis of Mismatch Negativity (MMN) in healthy Mexican preschool children. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2018. 20 (3): 21–34. <https://doi.org/10.31190/rmn.2018.19.3.21.34>
- Hanslmayr S., Staresina B.P., Bowman H. Oscillations and Episodic Memory: Addressing the Synchronization/Desynchronization Conundrum. *Trends Neurosci.* 2016. 39 (1): 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.11.004>
- Herrmann C.S., Busch N.A., Grigutsch M. EEG oscillations and wavelet analysis. In: Handy T.C. (ed.) *Event-related potentials: a methods handbook.* 2005. MIT Press, Cambridge. 229–259.
- Herrmann C.S., Rach S., Vosskuhl J., Strüber D. Time-Frequency Analysis of Event-Related Potentials: A Brief Tutorial. *Brain Topogr.* 2014. 27: 438–450.
- Hsiao F.J., Wu Z.A., Ho L.T., Lin Y.Y. Theta oscillation during auditory change detection: An MEG study. *Biol. Psychol.* 2009. 81: 58–66.
- Kaiser J., Lutzenberger W. Human gamma-band activity: a window to cognitive processing. *NeuroReport.* 2005. 16: 207–211.
- Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007. 53: 63–88.
- Ko D., Kwon S., Lee G.-T., Im C.H., Kim K.H., Jung K.-Y. Theta oscillation related to the auditory discrimination process in mismatch negativity: oddball versus control paradigm. *J Clin Neurol.* 2012. 8: 35–42.
- Lenartowicz A., Mazaheri A., Jensen O., Loo S.K. Aberrant modulation of brain oscillatory activity and attentional impairment in ADHD. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2018. 3 (1): 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.09.009>
- Lin Y.-Y., Hsiao F.-J., Shih Y.-H., Yiu C.-H., Yen D.-J., Kwan S.-Y., Wong T.-T., Wu Z.-A., Ho L.-T. Plastic

- phase-locking and magnetic mismatch response to auditory deviants in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex*. 2007. 17: 2516–2525.
- Makeig S., Debener S., Onton J., Delorme A. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn. Sci.* 2004. 8 (5): 204–210.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.03.008>
- Näätänen R., Paavilainen P., Rinne T., Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clin. Neurophysiol.* 2007. 118: 2544–2590.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007. 118: 2128–2148.
- Roberts B.M., Clarke A., Addante R.J., Ranganath C. Entrainment enhances theta oscillations and improves episodic memory. *Cogn. Neurosci.* 2018. 9 (3–4): 181–193.
<https://doi.org/10.1080/17588928.2018.1521386>
- Saberi K., Hafter E.R. In: Binaural and spatial hearing in real and virtual environments. *Gilkey R.H., Anderson T.R.* (Eds.). NJ: Erlbaum Publ. 1997. 315.
- Sauseng P., Griesmayr B., Freunberger R., Klimesch W. Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. 34: 1015–1022.
- Schadow J., Lenz D., Dettler N., Fründ I., Herrmann C.S. Early gamma-band responses reflect anticipatory top-down modulation in the auditory cortex. *Neuroimage*. 2009. 47: 651–658.
- Schadow J., Lenz D., Thaerig S., Busch N.A., Fründ I., Herrmann C.S. Stimulus intensity affects early sensory processing: sound intensity modulates auditory evoked gamma-band activity in human EEG. *Int. J. Psychophysiol.* 2007. 65: 152–161.
- Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Semenova V.V., Nikitin N.I. Lateralization of brain responses to auditory motion: A study using single-trial analysis. *Neuroscience Research*. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.01.007>
- Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Vaitulevich S.Ph., Nikitin N.I. Contextual effects on preattentive processing of sound motion as revealed by spatial MMN. *Int. J. Psychophysiol.* 2015. 96: 49–56.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.021>
- Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Vaitulevich S.Ph., Vasilenko Yu.A., Nikitin N.I., Altman J.A. Discrimination of auditory motion patterns: mismatch negativity study. *Neuropsychologia*. 2012. 50: 2720–2729.
<http://dx.doi.org/.neuropsychologia.2012.07.043>
<https://doi.org/10.1016/j>
- Yabe H., Sutoh T., Matsuoka T., Asai R., Hiruma T., Sato Y., Iwasa H., Kaneko S. Transient gamma-band response is dissociated from sensory memory as reflected by MMN. *Neurosci Lett.* 2005. 380: 80–82.
- Yan T., Feng Y., Liu T., Wang L., Mu N., Dong X., et al. Theta oscillations related to orientation recognition in unattended condition: A vMMN study. *Frontiers in Behav. Neurosci.* 2017. 11: 166.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00166>
- Yordanova J., Kolev V., Kirov R. Brain oscillations and predictive processing. *Front Psychol.* 2012. 3: 416.
- Wang D., Clouter A., Chen Q., Shapiro K.L., Hanslmayr S. Single-Trial Phase Entrainment of Theta Oscillations in Sensory Regions Predicts Human Associative Memory Performance. *J. Neurosci.* 2018. 38 (28): 6299–6309.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0349-18.2018>
- 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? *Biol. Psychol.* 2019. 143: 103–112.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.02.001>

PHASE COHERENCE OF THE SLOW BRAIN OSCILLATIONS AS AN INDEX OF PREATTENTIVE SOUND DISCRIMINATION

L. B. Shestopalova^{a, #} and E. A. Petropavlovskaja^a

^a Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, Russia

[#]e-mail: shestopalovalb@infran.ru

The aim of the present study was to investigate the effect of dynamic characteristics and context roles of the sound stimuli on the evoked rhythmic activity of the human brain. The signals differed in their temporal ITD patterns so as to simulate either stationary sounds or stepwise auditory motion. The reversed oddball stimulation was used to present both stimulus types as standards and deviants in different blocks. The event-related spectral perturbation (ERSP) and inter-trial phase coherence (ITC) were calculated from the time-frequency decomposition of EEG signals. The abrupt displacement of the standard stimulus increased the ITC in the alpha range and to a lesser extent in the theta range, compared to the stationary standard. When the moving stimuli were used as deviants, the differences in the coherence of the evoked oscillations increased. The deviance detection was accompanied by synchronization of slow oscillations in the direct oddball sequence and by their desynchronization in the reversed sequence. Our results suggest that phase coherence of slow oscillations may be considered as neural correlate of the preattentive discrimination of sound motion.

Keywords: sound motion, mismatch negativity, event-related spectral perturbation, inter-trial phase coherence

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ,
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 612.833+591.51

**РЕКОНСОЛИДАЦИЯ ПАМЯТИ ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ РАЗНОЙ
ИНТЕНСИВНОСТИ ЗАВИСИТ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ
ИНТЕРВАЛА ДО НАПОМИНАНИЯ**

© 2021 г. Х. Л. Гайнутдинов^{1,*}, В. В. Андрианов¹, Т. Х. Богодвид^{1,2},
И. Б. Дерябина¹, Л. Н. Муранова¹

¹ Институт фундаментальной медицины и биологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Поволжский университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

*e-mail: kh_gainutdinov@mail.ru

Поступила в редакцию 29.01.2020 г.

После доработки 17.03.2021 г.

Принята к публикации 26.04.2021 г.

Было проведено две серии экспериментов формирования условного рефлекса на обстановку у виноградной улитки с использованием двух протоколов обучения с разным количеством безусловных стимулов. В каждой экспериментальной серии для инициации реконсолидации памяти производили “напоминание” обстановки обучения в разное время — на 3-и и 6-е сутки после обучения — с последующей блокадой синтеза белков анизомицином. Процедура “напоминания” обстановки обучения в сочетании с инъекцией анизомицина, производимая на 3-и сутки после обучения по обоим протоколам, приводила к нарушению реконсолидации памяти (забыванию). Однако при “напоминании” обстановки обучения при условии блокады синтеза белков на 6-е сутки после обучения наблюдается сохранение памяти у животных, получавших меньше подкреплений при обучении, что указывает на отсутствие запуска процесса реконсолидации памяти. В то же время у животных, получавших существенно больше подкреплений при обучении, “напоминание” в условиях блокады синтеза белков на 6-е сутки после обучения приводило к забыванию, т.е. нарушению нормальной реконсолидации памяти. Таким образом, показано, что реконсолидация контекстуальной памяти у виноградной улитки зависит от интенсивности обучения, связанной с выбором протокола обучения с разным количеством безусловных стимулов. Высказано предположение о разных нейронных путях для процессов консолидации и реконсолидации.

Ключевые слова: ассоциативное обучение, протокол обучения, реконсолидация контекстуальной памяти, напоминание обстановки обучения, временное окно лабильности памяти, улитка

DOI: 10.31857/S0044467721060046

ВВЕДЕНИЕ

Консолидацией памяти называют процесс постепенной стабилизации долговременной памяти при переходе ее из кратковременной формы в долговременную (McGaugh, 2000). Вновь полученная информация какое-то время существует в лабильном состоянии. Однако со временем она становится стабильной, нечувствительной к разрушающим агентам, например, к электрошоку, блокаторам синте-

за белка (Nadel et al., 2012; McGaugh, 2015). Этап консолидации долговременной памяти нуждается в экспрессии генов и синтезе новых белков (Pearce et al., 2017). Давно возникал вопрос, каким образом новая информация взаимодействует со старой памятью, как она в нее включается. Несмотря на имеющуюся тенденцию рассматривать память как точное описание прошлых событий, научный анализ предполагает, что воспоминания не

являются фиксированными объектами, а представляют собой динамический процесс обновления памяти (Alberini, 2011; Lee et al., 2017; Балабан, 2017). Фактически, если воспоминания, которые стали устойчивыми к ингибиторам экспрессии генов, извлекаются повторно, то они снова становятся лабильными в течение ограниченного времени (Alberini, 2011; Зайченко и др., 2020б; Barensse, Sinclair, 2019). Выяснение природы и временной эволюции биологических изменений является ключом к пониманию формирования памяти (Suzuki et al., 2004; Alberini, 2011; Lee et al., 2017; Kukushkin, Carew, 2017).

Консолидированная память может подвергаться процессу реорганизации или дестабилизации (Dudai, 2006; McGaugh, 2015; Bessières et al., 2020). Процесс, посредством которого реактивированная лабильная память со временем стабилизируется, известен как реконсолидация памяти (Sara, 2000; Nader, Hardt, 2009; Balaban et al., 2014). Реконсолидация контекстуальной памяти была показана и у беспозвоночных животных (Child et al., 2003; Gainutdinova et al., 2005; Kemenes et al., 2006; Lukowiak et al., 2007; Cai et al., 2012; Dodd, Lukowiak, 2015; Balaban et al., 2016; Nikitin et al., 2018). Рассмотрение процесса формирования памяти и ее реконсолидации у моллюсков привлекательно также в связи с возможностью поиска корреляций с механизмами памяти на клеточном и молекулярном уровнях и на уровне рецепторов (Балабан, Коршунова, 2011; Гайнутдинов и др., 2011; Andrianov et al., 2015; Bogodvid et al., 2017; Carhart-Harris, Nutt, 2017; Dyakonova et al., 2019; Bessières et al., 2020; Orlandi et al., 2020).

Интенсивно обсуждаются вопросы, связанные с механизмами реконсолидации. С одной стороны — это взаимосвязь реконсолидации и забывания, процессы амнезии (Lattal, Wood, 2013; Almeida-Corrêa, Amaral, 2014; Зюзина, Балабан, 2015; Wideman et al., 2018; Nikitin et al., 2020; Zuzina et al., 2020). Обязательным условием для реактивации памяти является напоминание (Nader et al., 2000; Anokhin et al., 2002; Воробьева и др., 2016; Hemstedt et al., 2017). Напоминание может привести к реконсолидации исходной памяти вследствие ряда молекулярных и клеточных процессов, которые приведут к стабилизации памяти или ее угасанию (Tronson, Taylor, 2007; Lattal, Wood, 2013; Hu et al., 2018; Бородинова, Балабан, 2020). Другое направ-

ление исследований связано с поиском временных окон, когда напоминание может привести к реконсолидации и/или забыванию памяти, либо оно не будет эффективно (Suzuki et al., 2004; Dudai, 2006; Alberini, LeDoux, 2013; Lee et al., 2017; Rodriguez-Ortiz, Bermúdez-Rattoni, 2017; Зайченко и др., 2020б; Deryabina et al., 2020). Были предприняты также шаги по поиску воздействий, влияющих на возможность реконсолидации на уровне внутриклеточных сигнальных систем, рецепторов NMDA (Kemenes et al., 2006; Tronson, Taylor, 2007; Шевченко и др., 2009; Huang et al., 2017; Nikitin et al., 2018; Zhang et al., 2018). Рассматривается динамика реконсолидации у моллюсков при нарушениях систем серотонина и оксида азота (Balaban et al., 2014; 2016; Bal et al., 2017; Schmidt et al., 2017; Nikitin et al., 2018; Deryabina et al., 2018; Zuzina et al., 2019). Показано также, что реконсолидация нарушается при взаимодействии с безусловным сигналом (Gainutdinova et al., 2005) и при предъявлении стрессорного сигнала (Dodd, Lukowiak, 2015).

Временная динамика реконсолидации памяти зависит от ряда параметров, для этого феномена существует много противоречивых данных (Воробьева и др., 2016; Balaban et al., 2016; Travaglia et al., 2018). Результаты разных авторов демонстрируют, что память тем труднее дестабилизировать, чем сильнее она фиксирована или чем больше времени прошло между запоминанием и реактивацией (Nader, Hardt, 2009; Inda et al., 2011; Зюзина, Балабан, 2015). С другой стороны, было показано, что раннюю аверсивную контекстную память у детенышей крыс можно восстановить с помощью напоминания, представленного позже в ходе развития (Alberini, Travaglia, 2017; Travaglia et al., 2018). Другим таким параметром может являться “сила памяти” после обучения (Suzuki et al., 2004; Alberini, LeDoux, 2013). Отсюда возникает вопрос, память от каких форм обучения подвержена реконсолидации, а какая память остается постоянной, а также в каких случаях память становится окончательно консолидированной, а также в каких случаях она остается лабильной.

Таким образом, исходя из анализа нерешенных аспектов в механизмах реконсолидации памяти, мы поставили задачу исследования реконсолидации долговременной контекстуальной памяти у виноградной улитки после выработки условного оборонительного

рефлекса на обстановку с использованием разных протоколов его формирования, отличающихся интенсивностью стимулов.

МЕТОДИКА

Эксперименты проводились на виноградной улитке *Helix lucorum*. Для экспериментов отбирались животные примерно одного веса (около 20–25 г). Перед началом экспериментов моллюски не менее двух недель находились в активном состоянии во влажной атмосфере, при комнатной температуре и избытке пищи. У всех животных вырабатывали условный оборонительный рефлекс на обстановку по контекстуальной парадигме “на шаре” в ситуации, когда животные были жестко закреплены за раковину. При этом у них сохранялась свобода передвижения по поверхности шара, плавающего в воде, они полностью вытягивались из раковины. За два дня до сессии обучения и во время обучения (в течение 5 дней) экспериментальных животных переставали кормить, что определяется необходимостью активного состояния животного (Balaban et al., 2016; Deryabina et al., 2018).

Обучение заключалось в предъявлении электрических стимулов (в качестве безусловного стимула) на протяжении пяти дней при нахождении улитки в определенном контексте — на шаре. Животным предъявляли электрические стимулы (1–2 мА, 1 с, 50 Гц, импульсы прямоугольной формы, 10 мс) прикосновением двух макроэлектродов к дорзальным областям передней и задней частей ноги (Gainutdinova et al., 2005; Deryabina et al., 2020). Время от размещения животных в данной обстановке до первого стимула, а также между последующими раздражениями составляло около 15–20 мин. Интенсивность тока стимуляции подбиралась достаточной для запуска оборонительной реакции, связанной с вытягиванием передней части тела, но не вызывающей повреждений кожи животных (Гайнутдинов, Береговой, 1994). Животные контрольных групп на протяжении всего эксперимента содержались в тех же условиях, что и животные экспериментальных групп.

До начала экспериментов и через сутки после обучения проводили тестирование уровня оборонительной реакции вытягивания омматофор как показателя сформированной долговременной памяти в ответ на тактильную стимуляцию (рис. 1). Для этого измеряли

амплитуду вытягивания омматофор в ответ на тактильную стимуляцию, которая представляла собой касательное движение волоска кисточки по кожному покрову дорзальной стороны передней части ноги со стандартной скоростью (Муранова и др., 2019). Волосок при движении касался кожи животного на протяжении примерно 1 см и двигался с примерной скоростью 1 см/с. При этом за 100% принимали максимальную величину вытягивания омматофор. Тестирование поведенческих реакций проводили: 1) на шаре, 2) на плоской поверхности крышки террариума (т.е. в условиях, отличных от обстановки обучения).

Ранее мы вырабатывали условный рефлекс на обстановку по одному протоколу “применение 5 стимулов в день в течение 5 дней” (Гайнутдинова и др., 2004; Deryabina et al., 2018). В данной работе было проведено 2 серии экспериментов с использованием двух протоколов обучения: 1) “применение 5 стимулов в день в течение 5 дней” и 2) “применение 3 стимулов в день в течение 5 дней”. Вторая схема была применена с целью уменьшить интенсивность обучения (общее число стимулов — 15 вместо 25) и, таким образом, получить другую “силу памяти” (Suzuki et al., 2004).

Эксперимент начинался с тестирования уровня оборонительных реакций животных в ответ на тактильную стимуляцию при нахождении животных в ситуациях как на плоскости, так и на шаре — Т1 (1-й день) (рис. 1). После процедуры обучения следовал день отдыха, а на следующий день проводились тесты Т2, которые в проведенных экспериментах подтверждали успешную выработку условного оборонительного рефлекса на обстановку. Затем тестирование продолжалось до 12 сут — тесты Т3–Т7 в течение пяти дней.

Для исследования феномена реконсолидации долговременной памяти на обстановку, выработанную после обучения, производили “напоминание” обстановки обучения, которая заключалась в помещении животных на 20 мин в ситуацию обучения — на шар. Животные были, так же как и при обучении, жестко закреплены за раковину, с сохранением свободы передвижения по поверхности шара, плавающего в воде. Однако при этом животные не получали ни тактильных, ни электрических стимулов. Затем, после процедуры напоминания, блокировали биосинтез белка. Для блокады белкового синтеза в работе был использован анизомицин (АНИ) (ani-

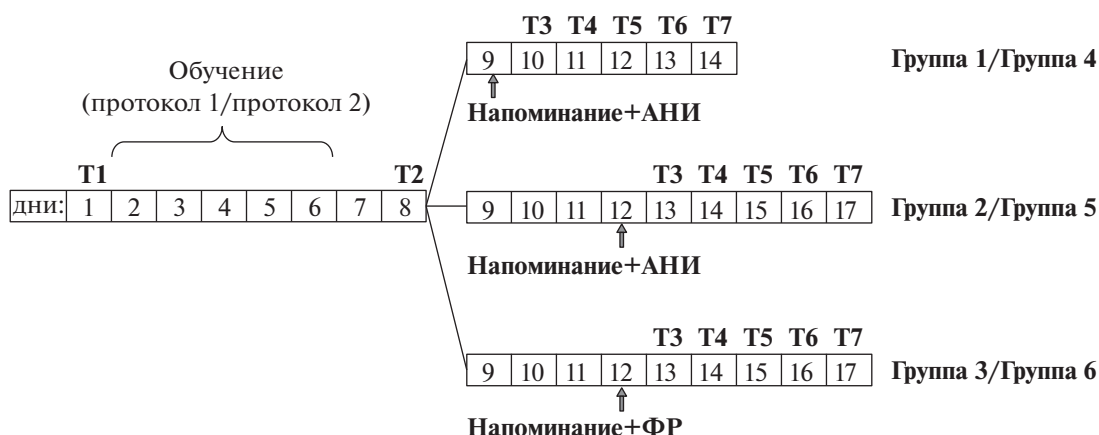


Рис. 1. Схема экспериментов. В клетках указаны дни эксперимента. “T1–T7” – тестирование уровня оборонительной реакции животных в разное время эксперимента при нахождении на шаре и на плоской поверхности. “T1”, день 1-й – тестирование начального уровня оборонительной реакции животных. “Обучение (протокол 1/протокол 2)”, дни 2–6-й – выработка обстановкаочного условного рефлекса по двум разным протоколам. “Протокол 1” и “Протокол 2” – соответственно предъявление 5 или 3 электрических раздражений на протяжении 5 дней при нахождении животных в определенном контексте – на шаре. 7-й день – день отдыха животных. “T2”, 8-й день – тестирование уровня оборонительной реакции после процедуры обучения и отдыха. “Группа 1/ Группа 4”: “Напоминание + АНИ”, 9-й день – напоминание обстановки обучения с последующей инъекцией АНИ; “T3–T7”, дни 10–14-й – тестирование уровня оборонительной реакции животных. “Группа 2/Группа 5”: “Напоминание+АНИ”, 12-й день – напоминание обстановки обучения с последующей инъекцией АНИ, “T3–T7”, дни 13–17-й – тестирование уровня оборонительной реакции животных. “Группа 3/Группа 5”: “Напоминание+ФР”, 12-й день – напоминание обстановки обучения с последующей инъекцией ФР, “T3–T7”, дни 13–17-й – тестирование уровня оборонительной реакции животных.

Fig. 1. The scheme of experiments. In the boxes indicated the days of the experiment. “T1–T7” – testing the level of the defensive reaction of animals at different times of the experiment as on the ball and on a flat surface. “T1”, day 1 – testing the initial level of the defensive reaction of animals. “Training (protocol1/protocol2)”, days 2–6 – development of a conditioned reflex according to two different protocols. “Protocol 1” and “Protocol 2” – respectively presentation of 5 or 3 electrical stimuli for 5 days when the animals are in a certain context - on the ball. Day 7 – the day of rest of the animals. “T2”, day 8 – testing the level of the defensive reaction after the training and rest procedure. “Group 1/Group 4”: “Reminder + ANI”, day 9 – reminder of the learning environment followed by ANI injection; “T3–T7”, days 10–14 – testing the level of the defensive reaction of animals. “Group 2/Group 5”: “Reminder + ANI”, day 12 – a reminder of the learning environment followed by an injection of ANI, “T3–T7”, days 13–17 – testing the level of the defensive reaction of animals. “Group 3/Group 5”: “Reminder + SS”, day 12 – reminder of the learning environment followed by SS injection, “T3–T7”, days 13–17 – testing the level of the defensive reaction of animals.

somycin 2-(p-Methoxybenzyl)-3,4-pyrrolidine-diol 3-acetate, Sigma)). Растворы АНИ применялись в дозе 16 мг/кг веса животного (0.4 мг/на улитку), растворенные в 0.2 мл ФР. Контрольным животным вводили 0.2 мл ФР. Внутривенные инъекции растворов выполнялись в область синусного узла улитки, обычно скрытую под раковиной (Balaban et al., 2016; Deryabina et al., 2018).

В каждой экспериментальной серии для инициации реконсолидации памяти производили “напоминание” обстановки обучения в разное время (2 группы животных): 1) на следующий день после тестирования в конце обучения, подтверждающего выработку условного рефлекса на обстановку (на 3-и сутки

после обучения), и 2) на 6-е сутки после обучения; эти “напоминания” сопровождали последующей инъекцией АНИ или ФР. На другой и в последующие дни после “напоминания” обстановки обучения снова проводили тестирование уровня оборонительной реакции как показателя сохраненной долговременной памяти. Наблюдаемое при этом значительное снижение уровня условной оборонительной реакции демонстрирует наличие процесса реконсолидации контекстуальной памяти, зависящей от белкового синтеза (Balaban et al., 2016). Поведенческие эксперименты проводились с применением метода двойного слепого контроля, процедура подробно описана нами ранее (Гайнутдинова и др., 2004; Deryabina et al., 2020).

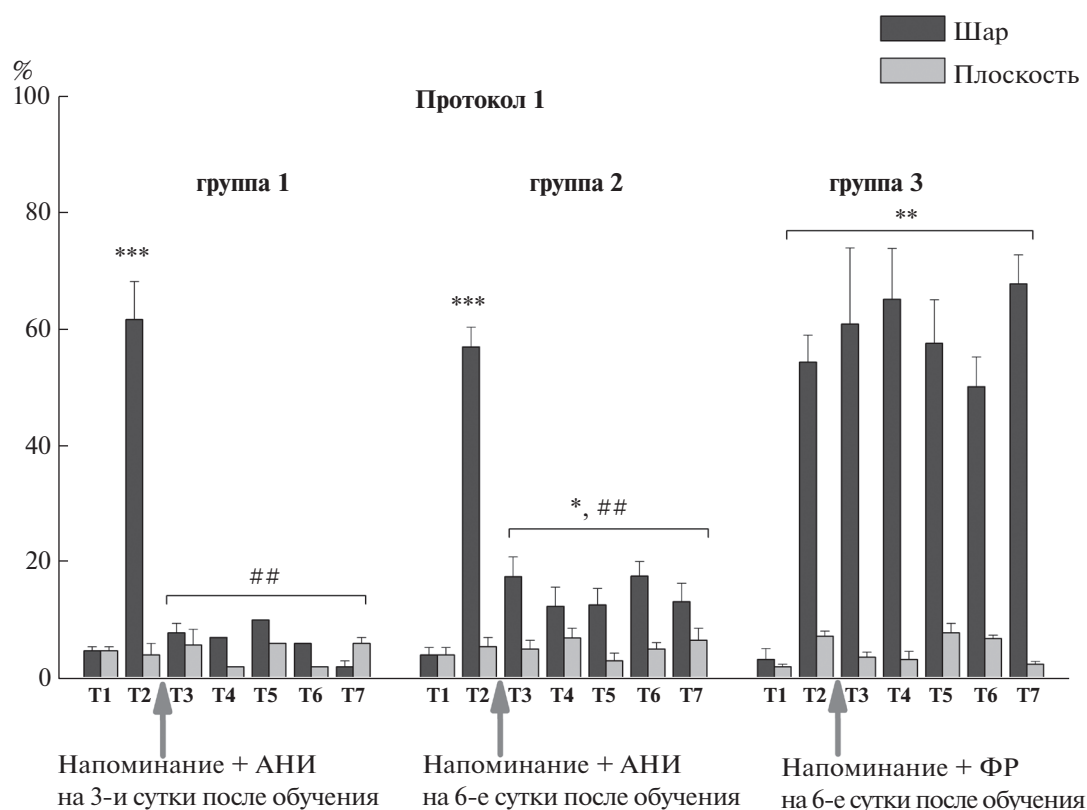


Рис. 2. Уровень оборонительной реакции (амплитуда реакции отдергивания омматофор) улиток в двух обстановках (на шаре и плоскости) для улиток, обучавшихся по протоколу 1 “5 стимулов в течение 5 дней” при инъекции улиткам АНИ после сеанса “Напоминания” на 3-и ($n = 13$) и 6-е ($n = 10$) сутки после обучения и при инъекции ФР после сеанса “Напоминания” на 6-е ($n = 10$) сутки после обучения. Т1 – тестирование до начала обучения, Т2 – тестирование через 1 сутки после обучения, Т3–Т7 – тестирование животных после инъекций веществ и напоминания на 8-е – 12-е сутки после обучения. Стрелки указывают момент напоминания и инъекции АНИ или ФР. * – достоверность отличия от Т1 $p < 0.05$. ** – достоверность отличия от Т1 $p < 0.01$. *** – достоверность отличия от Т1 $p < 0.001$. ## – достоверность отличия от Т2 $p < 0.01$.

Fig. 2. The level of defensive response (the amplitude of response of ommatophores withdrawal) of snails in two contexts, on the ball and flat surface for the snails learned according to the protocol 1 “5 stimuli for 5 days” after reminder and injection of ANI on 3^d ($n = 13$) – 6th ($n = 10$) days after training and injection of SS after the “Reminder” session on 6 ($n = 10$) days after training. T1 – initial testing before the beginning of training, T2 – testing 1 day after training, T3–T7 – testing of animals after the injections of drugs and reminder on the 8th – 12th days after training. Arrows indicate: SS – time of injection of saline solution, ANI – time of injection of anisomycin. Hash signs indicate significant difference from T1 ($p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$). Asterisks signs indicate significant difference from T2 ($p < 0.01$).

Результаты были статистически обработаны, они представлены как среднее $\pm$ SEM. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна–Уитни. Была использована программа SigmaStat32. Статистическая значимость оценивалась по $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Тестирование оборонительных реакций втягивания омматофор после обучения в ответ на тактильную стимуляцию показывает

достоверное возрастание оборонительных реакций, когда виноградная улитка находится на шаре, как после обучения по протоколу с более сильным подкреплением (рис. 2, $p < 0.001$), так и после обучения по протоколу с более слабым подкреплением (рис. 3, $p < 0.01$). Этот результат демонстрирует выработку у улитки условного рефлекса на обстановку – достоверное отличие было показано при тестировании одной и той же экспериментальной группы в разных обстановках (на плоскости, т.е. в нейтральной обстановке, и на шаре – в обстановке, в которой происхо-

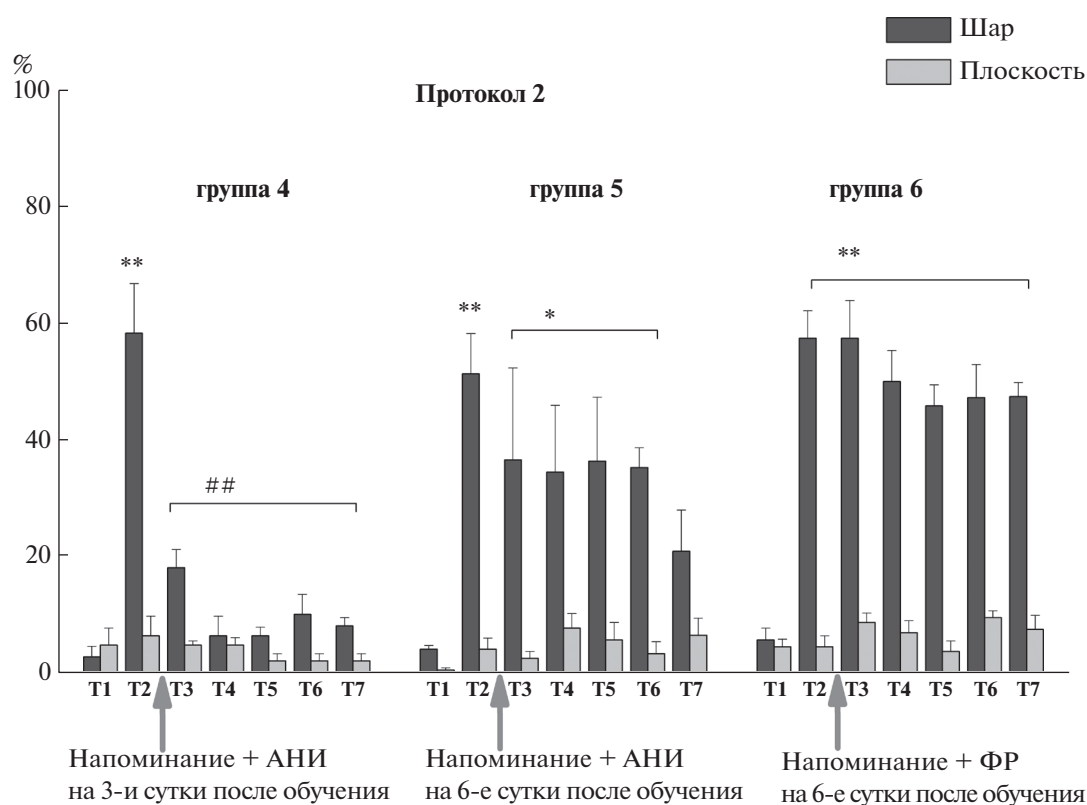


Рис. 3. Уровень оборонительной реакции (амплитуда реакции отдергивания омматофор) улиток в двух обстановках (на шаре и плоскости) для улиток, обучавшихся по протоколу 2 “3 стимула в течение 5 дней” при инъекции улиткам АНИ после сеанса “Напоминания” на 3-и ($n = 10$) и 6-е ($n = 10$) сутки после обучения и при инъекции ФР после сеанса “Напоминания” на 6-е ($n = 10$) сутки после обучения. Т1 – тестирование до начала обучения, Т2 – тестирование через 1 сутки после обучения, Т3–Т7 – тестирование животных после инъекций веществ и напоминания на 8-е – 12-е сутки после обучения. Стрелки указывают момент напоминания и инъекции АНИ или ФР. * – достоверность отличия от Т1 $p < 0.05$. ** – достоверность отличия от Т1 $p < 0.01$. ## – достоверность отличия от Т2 $p < 0.01$.

Fig. 3. The level of defensive response (the amplitude of response of ommatophores withdrawal) of snails in two contexts, on the ball and flat surface for the snails learned according to the protocol 2 “3 stimuli for 5 days” after reminder and injection of ANI on 3rd ($n = 10$) – 6th ($n = 10$) days after training and injection of SS after the “Reminder” session on 6 ($n = 10$) days after training. T1 – initial testing before the beginning of training, T2 – testing 1 day after training, T3–T7 – testing of animals after the injections of drugs and reminder on the 8th – 12th days after training. Arrows indicate: SS – time of injection of saline solution, ANI – time of injection of anisomycin. Hash signs indicate significant difference from T1 ($p < 0.05$; $p < 0.01$). Asterisks signs indicate significant difference from T2 ($p < 0.01$).

дило обучение). Ранее нами было показано, что помещение улиток на шар, которое сопровождается предъявлением электрических или тактильных стимулов, в том числе тестирование, не сопровождается реконсолидацией (Gainutdinova et al., 2005, Deryabina et al., 2020). Обстановочный рефлекс сохраняется после напоминания с последующей инъекцией ФР в течение 12 дней (рис. 2, 3); данный результат аналогичен результату, полученному ранее нами для условного рефлекса пищевой аверзии (Гайнутдинова и др., 2003).

Затем производили “напоминание” обстановки обучения в разное время: на 3-и сутки

после обучения и на 6-е сутки после обучения с последующей инъекцией АНИ или ФР. Улитки, получившие после напоминания инъекцию ФР, демонстрируют сохранение памяти (уровень оборонительной реакции) после обучения по обоим протоколам (рис. 2, 3). Этот результат показывает, с одной стороны, длительное сохранение результатов обучения и, с другой стороны, что инъекция ФР после напоминания условного сигнала (обстановки) не препятствует реконсолидации. Тестирование в течение 5 сут после напоминания и инъекции АНИ, которые были произведены на 3-и сутки после обучения, показало досто-

верное, в среднем в 6 раз, снижение оборонительных реакций при тестировании на шаре для улиток, обученных по обоим протоколам ($n = 13$ и $n = 10$) (рис. 2, 3). Этот результат демонстрирует полную достоверную потерю приобретенной контекстуальной памяти в обеих экспериментальных сериях.

В случае тестирования в течение 5 сут после напоминания и инъекции АНИ, которые были произведены на 6-е сутки после обучения, результаты были иными. В этом случае у улиток, обученных по протоколу с более сильным подкреплением ($n = 10$), также наблюдалось достоверное, в среднем в 3–4 раза, снижение оборонительных реакций при тестировании на шаре (рис. 2). В то же время у животных, обученных по протоколу с более слабым подкреплением ($n = 10$), не происходило достоверного снижения оборонительных реакций при тестировании на шаре (рис. 3). Уровень оборонительных реакций у этих улиток достоверно отличался от первоначального уровня оборонительных реакций на шаре до обучения.

Таким образом, нами было найдено, что у улиток, обученных по протоколу с более сильным подкреплением, возможность реконсолидации контекстуальной памяти сохраняется в течение большего времени, чем после обучения по протоколу с более слабым подкреплением.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день установлено, что реактивация сохраненной памяти в мозге в результате напоминания может сделать ее временно лабильной (Nader, Hardt, 2009; Balaban et al., 2014; Zhang et al., 2018). Вследствие этого время, которое требуется для восстановления памяти, может быть различным для разных форм и протоколов обучения (Suzuki et al., 2004; Alberini, 2011; Lee et al., 2017). Эксперименты показывают, что реактивация и реконсолидация не являются синонимами, т.е. процессы, запускаемые после напоминания, могут протекать по-разному в зависимости от конкретных условий эксперимента (Elsey, Kindt, 2015). Напоминание может привести к процессам, которые приведут к стабилизации памяти (реконсолидации) либо к ее угасанию (Lattal, Wood, 2013; Зюзина, Балабан, 2015). Изменение в выражении памяти связано с изменениями в мозге, коррелятами долговременной памяти. Ряд авторов полагают,

что такая пластичность, обусловленная поиском, идеально подходит для обновления памяти новой информацией (Lee et al., 2017; Barense, Sinclair, 2019). Воспоминания легко искажаются. Возникает вопрос: в каких условиях это может происходить? При исследованиях реконсолидации были использованы неполные напоминания, чтобы выявить ошибку прогноза, обновлять и укреплять воспоминания. Были приведены свидетельства того, что неполные напоминания управляют обновлением памяти человека, от классической обусловленности до натуралистических эпизодов (Barense, Sinclair, 2019). Это совпадает с мнением, что реконсолидация памяти и обновление памяти – это две стороны одной и той же медали (Bermúdez-Rattoni, McGaugh, 2017). Было высказано предположение, что реконсолидация является консолидацией как бесконечный процесс модификации схемы (McKenzie, Eichenbaum, 2011).

Параметры процессов, ведущих к реконсолидации памяти, изучены недостаточно и являются предметом интенсивных исследований. В частности, извлечение памяти считается необходимым условием для инициирования повторной консолидации. Это предположение имеет смысл, поскольку только релевантные сигналы будут вызывать реконсолидацию определенной памяти (Rodríguez-Ortiz, Bermúdez-Rattoni, 2017). Так, была показана возможность ухудшения первично выработанного инструментального навыка (“старой” памяти) после реактивации, в том числе за счет формирования “новой” памяти (Зайченко и др., 2018; 2020а). Имеются две не взаимоисключающие гипотезы, которые были предложены для объяснения функции реконсолидации. Согласно одной из них, память становится лабильной, потому что благодаря повторной консолидации новая информация интегрируется в фон прошлого, что позволяет обновлять память. Другая предполагает, что память после восстановления становится сильнее и устойчивее к сбоям (Sara, 2000; Dudai, 2004; Alberini, 2011; Bavassi et al., 2020).

Мы тоже попытались приблизиться к вопросу о том, память от каких форм обучения подвержена реконсолидации или является лабильной, а какая память остается постоянной, окончательно консолидированной. Для ответа на эти вопросы была выбрана модель обучения, в которой условным стимулом является запоминание обстановки (Гайнутди-

нова и др., 2004; Balaban et al., 2014; 2016; Deryabina et al., 2020). Модели, в которых для животных применяется обстановка в качестве условного сигнала при обучении и дальнейшем напоминании, используют во многих экспериментах, и в некоторых случаях первоначальное запоминание обстановки и ее последующая ассоциация с безусловным стимулом могут быть разнесены на большие интервалы времени (Воробьева и др., 2016). Нами было показано, что при обучении меньшей интенсивности окно лабильности памяти, при котором возможна инициация процесса реконсолидации, сужается, память переходит в стабильную консолидированную форму раньше. Одним из объяснений этого феномена может служить предположение, выдвинутое Alberini (2011), о том, что, когда память достигает асимптотического уровня, она устойчива к разрушению при амнезии после реактивации. Возможно, что после обучения меньшей интенсивности память быстрее достигает этого уровня и поэтому менее подвержена реконсолидации. Другой причиной может быть разная скорость амнезии после реактивации, и эффекты блокады синтеза белков анизомицином могут отличаться в разных экспериментах в зависимости от внутреннего физиологического состояния (Lee et al., 2017). Инструментами для воздействия на процессы реконсолидации являются воздействия на медиаторы: серотонин, оксид азота, глутамат (Balaban et al., 2014; 2016; Bal et al., 2017; Nikitin et al., 2018; Палихова, 2020; Deryabina et al., 2020). Такими инструментами являются также воздействия на внутриклеточную сигнальную систему, например, пропранололом (Huang et al., 2017). Сравнение полученных нами результатов с нашими более ранними о влиянии блокады синтеза серотонина на реконсолидацию памяти (Deryabina et al., 2018; 2020) и данными, полученными в лаборатории проф. П.М. Балабана о влиянии нейротоксического аналога серотонина и его предшественника на реконсолидацию памяти (Balaban et al., 2016; Zuzina et al., 2019), позволяет высказать предположение о разных нейронных путях для процессов консолидации и реконсолидации. В пользу такого предположения служат также результаты Bavassi и соавт. (2020). Используя функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), они изучили активность определенных областей, активируемых во время поиска, и проанализирова-

ли функциональную связность различных отделов мозга. Они нашли, что память после реконсолидации является более сильной, чем без таковой, и предположили, что процесс реконсолидации позволяет охватить более эффективную (полную) локальную сеть, которая лучше обменивается информацией по сравнению с воспоминаниями, которые не подвергались воздействию (Bavassi et al., 2020). Также с применением метода фМРТ к предположению о разных путях для процессов консолидации и реконсолидации пришли другие авторы (Liu et al., 2016).

Было высказано предположение, что напоминание не является унитарным процессом, а состоит из двух разных компонентов; один из них приводит к экспрессии памяти, а другой — к реконсолидации (Rodriguez-Ortiz, Bermúdez-Rattoni, 2017). Имеющиеся данные подчеркивают, что не только процессы формирования и угасания памяти, но и процессы реконсолидации памяти являются динамичными (Suzuki et al., 2004; Alberini, 2011). В настоящей работе показано, что возможность запуска реконсолидации контекстуальной памяти зависит от времени напоминания, прошедшего после обучения, и от интенсивности проведенного обучения.

Актуальность полученных данных согласуется со значительным числом исследований механизмов и временной динамики реконсолидации и широким обсуждением этой проблемы. Полученные нами результаты, а также данные литературы (Sorg, 2012; Lattal, Wood, 2013) привели нас к выводу, что возможность запуска реконсолидации долговременной памяти зависит от интенсивности обучения или “силы памяти” (Suzuki et al., 2004; Alberini, 2011). Таким образом, показано, что реконсолидация контекстуальной памяти у виноградной улитки зависит от интенсивности обучения, связанной с выбором протокола обучения с разным количеством безусловных стимулов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможность запуска реконсолидации контекстуальной памяти зависит от времени, прошедшего после обучения до напоминания, и от интенсивности проведенного обучения. Показано, что у улиток, обученных по протоколу с более сильным подкреплением, возможность реконсолидации контекстуальной памяти сохраняется в течение большего

времени, чем после обучения по протоколу с более слабым подкреплением.

Работа поддержана за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Балабан П.М.* Молекулярные механизмы модификации памяти. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2017. 67 (2): 131–140.
- Балабан П.М., Коршунова Т.А.* Сетевые, клеточные и молекулярные механизмы пластичности в простых нервных системах. Успехи физиологических наук. 2011. 42 (4): 3–19.
- Бородинова А.А., Балабан П.М.* Эпигенетическая регуляция как основа долговременных изменений в нервной системе: в поисках механизмов специфичности. Биохимия. 2020. 85 (9): 1139–1158.
- Воробьева Н.С., Ивашкина О.И., Торопова К.А., Анохин К.В.* Долговременная обстановка памяти у мышей: продолжительность и способность к ассоциации с подкрепляющим воздействием. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2016. 66 (3): 352–360.
- Гайнутдинов Х.Л., Андрианов В.В., Гайнутдинова Т.Х.* Изменение возбудимости нейрональной мембраны как клеточный механизм обучения и памяти. Успехи физиологических наук. 2011. 42 (1): 33–50.
- Гайнутдинов Х.Л., Береговой Н.А.* Долговременная сенситизация у виноградной улитки: электрофизиологические корреляты в командных нейронах оборонительного поведения. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1994. 44 (2): 307–315.
- Гайнутдинова Т.Х., Андрианов В.В., Гайнутдинов Х.Л., Мухамедшина Д.И., Тагирова Р.Р.* Длительность сохранения изменений электрических характеристик командных нейронов при выработке условного оборонительного рефлекса у улитки. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2003. 53 (3): 388–391.
- Гайнутдинова Т.Х., Тагирова Р.Р., Исмаилова А.И., Муранова Л.Н., Гайнутдинов Х.Л., Балабан П.М.* Зависимая от белкового синтеза реактивация обстановочного условного рефлекса у виноградной улитки. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2004. 54 (6): 795–800.
- Зайченко М.И., Григорьян Г.А., Маркевич В.А.* Влияние МК-801 на реконсолидацию пространственной памяти в 8-канальном радиальном лабиринте зависит от условий ее реактивации. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. 68 (2): 216–226.
- Зайченко М.И., Закиров Ф.Х., Маркевич В.А., Григорьян Г.А.* МК-801 нарушает реконсолидацию “новой” памяти и влияет на “старую” память при инструментальном пищевом поведении в 8-канальном радиальном лабиринте у крыс. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020а. 70 (6): 770–782.
- Зайченко М.И., Маркевич В.А., Григорьян Г.А.* Реактивация и реконсолидация памяти в оборонительном и пищевом инструментальном поведении. Успехи физиологических наук. 2020б. 51 (1): 1–16.
- Зюзина А.Б., Балабан П.М.* Угашение и реконсолидация памяти. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015. 65 (5): 564–576.
- Муранова Л.Н., Андрианов В.В., Богодвид Т.Х., Дерябина И.Б., Лазутин С.А., Гайнутдинов Х.Л.* Изменение мембранного и порогового потенциалов командных нейронов виноградной улитки при выработке условного оборонительного рефлекса на обстановку. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. 168 (12): 664–667.
- Палихова Т.А.* Влияние монодиет с разным содержанием триптофана на окрас раковины, поведение и нейронную активность виноградной улитки. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. 70 (5): 650–654.
- Шевченко К.Г., Данилова А.Б., Гринкевич Л.Н.* Посттрансляционная модификация гистона H3 при консолидации и реконсолидации памяти у моллюска *Helix*. Вестник ВОГиС. 2009. 13 (4): 723–730.
- Alberini C.M.* The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. Front. Behav. Neurosci. 2011. 5 (12). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00012>
- Alberini C.M., LeDoux J.E.* Memory reconsolidation. Current Biology. 2013. 23 (17): R746–R750.
- Alberini C.M., Travaglia A.* Infantile Amnesia: A Critical Period of Learning to Learn and Remember. J. Neurosci. 2017. 37 (24): 5783–5795. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0324-17.2017>
- Almeida-Corrêa S., Amaral O.B.* Memory labilization in reconsolidation and extinction – Evidence for a common plasticity system? J. Physiol. – Paris. 2014. 108: 292–306. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2014.08.006>
- Andrianov V.V., Bogodvid T.Kh., Deryabina I.B., Golovchenko A.N., Muranova L.N., Tagirova R.R., Vinarskaya A.Kh., Gainutdinov Kh.L.* Modulation of defensive reflex conditioning in snails by serotonin. Front. Behav. Neurosci. 2015. 9 (279): 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00279>
- Anokhin K.V., Tiunova A.A., Rose S.P.R.* Reminder effects—reconsolidation or retrieval deficit? Phar-

- macological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *Eur. J. Neurosci.* 2002. 15: 1759–1765.
- Balaban P.M., Roshchin M.V., Timoshenko A.Kh., Gainutdinov Kh.L., Bogodvid T.Kh., Muranova L.N., Zuzina A.B., Korshunova T.A. Nitric oxide is necessary for labilization of a consolidated context memory during reconsolidation in terrestrial snails. *Eur. J. Neurosci.* 2014. 40: 2963–2970. <https://doi.org/10.1111/ejn.12642>
- Balaban P.M., Vinarskaya A.Kh., Zuzina A.B., Ierusalimsky V.N., Malyshev A.Yu. Impairment of the serotonergic neurons underlying reinforcement elicits extinction of the repeatedly reactivated context memory. *Sci. Rep.* 2016. 6: 36933. <https://doi.org/10.1038/srep36933>
- Bal N.V., Rysakova M.P., Vinarskaya A.Kh., Ivanova V., Zuzina A.B., Balaban P.M. Cued memory reconsolidation in rats requires nitric oxide. *Eur. J. Neurosci.* 2017. 45: 643–647. <https://doi.org/10.1111/ejn.13503>
- Barense M.D., Sinclair A. Prediction Error and Reconsolidation of Episodic Memories. *Trends in Neurosci.* 2019. 42 (10). <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.08.007>
- Bavassi L., Forcato C., Fernández R.S., De Pino G., Pedreira M.E., Villarreal M.F. Retrieval of retrained and reconsolidated memories are associated with a distinct neural network. *Sci. Rep.* 2019. 9: 784. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37089-2>
- Bessières B., Travaglia A., Mowery T.M., Zhang X., Alberini C.M. Early life experiences selectively mature learning and memory abilities. *Nature Communications.* 2020. 11: 628. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14461-3>
- Bogodvid T.Kh., Andrianov V.V., Deryabina I.B., Muranova L.N., Silant'eva D.I., Vinarskaya A.Kh., Balaban P.M., Gainutdinov Kh.L. Responses of premotor interneurons to serotonin application in naïve and learned snails are different. *Front. Cell. Neurosci.* 2017. 11: 403. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00403>
- Cai D., Pearce K., Chen S., Glanzman D.L. Reconsolidation of long-term memory in *Aplysia*. *Curr. Biol.* 2012. 22: 1783–1788. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.038>
- Carhart-Harris R.L., Nutt D.J. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J. Psychopharmacol.* 2017. 31: 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/02698811177>
- Child F.M., Epstein H.T., Kuzirian A.M., Alkon D.L. Memory reconsolidation in *Hermisenda*. *Biol. Bull.* 2003. 205: 218–219.
- Deryabina I.B., Muranova L.N., Andrianov V.V., Gainutdinov Kh.L. Impairing of serotonin synthesis by p-chlorophenylalanine prevents the forgetting of contextual memory after reminder and the protein synthesis inhibition. *Front. Pharmacol.* 2018. 9: 607. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00607>
- Deryabina I.B., Muranova L.N., Andrianov V.V., Bogodvid T.Kh., Gainutdinov Kh.L. Effects of thryptophan hydroxylase blockade by p-chlorophenylalanine on contextual memory reconsolidation after training of different intensity. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21: 2087. <https://doi.org/10.3390/ijms21062087>
- Dodd S.X., Lukowiak K. Sequential exposure to a combination of stressors blocks memory reconsolidation in *Lymnaea*. *J. Experim. Biol.* 2015. 218: 923–930. <https://doi.org/10.1242/jeb.114876>
- Dudai Y. Reconsolidations: the advantage of being re-focused. *Curr. Opinion in Neurobiol.* 2006. 16: 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.010>
- Dyakonova T.L., Sultanakhmetov G.S., Mezheritskiy M.I., Sakharov D.A., Dyakonova V.E. Storage and erasure of behavioral experiences at the single neuron level. *Sci. Rep.* 2019. 9: 14733. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51331-5>
- Elsej J.W.B., Kindt M. Tackling maladaptive memories through reconsolidation: from neural to clinical science. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. 142: 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.03.007>
- Gainutdinova T.H., Tagirova R.R., Ismailova A.I., Muranova L.N., Samarova E.I., Gainutdinov K.L., Balaban P.M. Reconsolidation of a context long-term memory in the terrestrial snail requires protein synthesis. *Learn. Mem.* 2005. 12: 620–625.
- Hemstedt T.J., Lattal K.M., Wood M.A. Reconsolidation and extinction: Using epigenetic signatures to challenge conventional wisdom. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. 142: 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2017.01.007>
- Hu J., Wang W., Homan P., Wang P., Zheng X., Schiller D. Reminder duration determines threat memory modification in humans. *Sci. Rep.* 2018. 8: 8848. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27252-0>
- Huang B., Zhu H., Zhou Y., Liu X., Ma L. Unconditioned- and Conditioned-Stimuli Induce Differential Memory Reconsolidation and α -AR-Dependent CREB Activation. *Front. Neural Circuits.* 2017. 11: 53. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00053>
- Inda M.C., Muravieva E.V., Alberini C.M. Memory retrieval and the passage of time: from reconsolidation and strengthening to extinction, *J. Neurosci.* 2011. 31 (5): 1635–1643.
- Kemenes G., Kemenes I., Michel M., Papp A., Mueller U. Phase-dependent molecular requirements for memory reconsolidation: differential roles for protein synthesis and protein kinase A activity. *J. Neurosci.* 2006. 26: 6298–6302.
- Kukushkin N.V., Carew T.J. Memory takes time. *Neuron.* 2017. 95: 259–279.

- Lattal K.M., Wood M.A.* Epigenetics and persistent memory: implications for reconsolidation and silent extinction beyond the zero. *Nature Neurosci.* 2013. 16: 124–129.
<https://doi.org/10.1038/nn.3302>
- Lee J.L.C., Nader K., Schiller D.* An update on memory reconsolidation updating. *Trends in Cognitive Sciences.* 2017. 1677: 1–15.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.04.006>
- Liu Y., Lin W., Liu C., Luo Y., Wu J., Bayley P.J., Qin S.* Memory consolidation reconfigures neural pathways involved in the suppression of emotional memories. *Nature Communications.* 2016. 7: 13375.
<https://doi.org/10.1038/ncomms13375>
- Lukowiak K., Fras M., Smyth K., Wong C., Hittel K.* Reconsolidation and memory infidelity in *Lymanaea*. *Neurobiol. Learn. Memory.* 2007. 87: 547–560.
- McGaugh J.L.* Memory: A century of consolidation. *Science.* 2000. 287: 248–251.
- McGaugh J.L.* Consolidating memory. *Annu. Rev. Psychol.* 2015. 66: 1–24.
- McKenzie S., Eichenbaum H.* Consolidation and reconsolidation: Two lives of memories? *Neuron.* 2011. 71 (2): 224–233.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.06.037>
- Nadel L., Hupbach A., Gomez R., Newman-Smith K.* Memory formation, consolidation and transformation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. 36: 1640–1645.
- Nader K., Schafe G.E., LeDoux J.E.* Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature.* 2000. 406: 722–726.
- Nader K., Hardt O.* A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10: 224–234.
- Nikitin V.P., Solntseva S.V., Kozыrev S.A., Nikitin P.V., Shevelkin A.V.* NMDA or 5-HT receptor antagonists impair memory reconsolidation and induce various types of amnesia. *Behavioural Brain Res.* 2018. 345: 72–82.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.036>
- Nikitin V.P., Solntseva S.V., Kozыrev S.A., Nikitin P.V.* Long-term memory consolidation or reconsolidation impairment induces amnesia with key characteristics that are similar to key learning characteristics. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. 108: 542–558.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.005>
- Orlandi I.R., Fullio C.L., Schroeder M.N., Giurfa M., Ballarini F., Moncada D.* Behavioral tagging underlies memory reconsolidation. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2020. 117 (30): 18029–18036.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2009517117>
- Pearce K., Cai D., Roberts A.C., Glanzman D.L.* Role of protein synthesis and DNA methylation in the consolidation and maintenance of long-term memory in *Aplysia*. *Elife.* 2017. 6: e18299.
- Rodriguez-Ortiz C.J., Bermúdez-Rattoni F.* Determinants to trigger memory reconsolidation: The role of retrieval and updating information. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. 142: 4–12.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.12.005>
- Sara S.J.* Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn. Mem.* 2000. 7: 73–84.
- Schmidt S.D., Furini C.R.G., Zinn C.G., Cavalcante L.E., Ferreira F.F., Behling J.A.K., Myskiw J.C., Izquierdo I.* Modulation of the consolidation and reconsolidation of fear memory by three different serotonin receptors in hippocampus. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. 142 (Pt A): 48–54.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.12.017>
- Sorg B.A.* Reconsolidation of drug memories. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. 36: 1400–17. Epub 2012 Feb 10.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.004>
- Suzuki A., Josselyn S.A., Frankland P.W., Masushige S., Silva A.J., Kida S.* Memory reconsolidation and extinction. Have distinct temporal and biochemical signatures. *J. Neurosci.* 2004. 24: 4787–4795.
- Travaglia A., Steinmetz A.B., Miranda J.M., Alberini C.M.* Mechanisms of critical period in the hippocampus underlie object location learning and memory in infant rats. *Learn. Mem.* 2018. 25: 176–182.
<https://doi.org/10.1101/lm.046946.117>
- Tronson N.C., Taylor J.R.* Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007.
<https://doi.org/10.1038/nrn2090>
- Wideman C.E., Jardine K.H., Winters B.D.* Involvement of classical neurotransmitter systems in memory reconsolidation: Focus on destabilization. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2018. 156: 68–79.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.11.001>
- Zhang J.J., Haubrich J., Bernabo M., Finnie P.S.B., Nader K.* Limits on lability: boundaries of reconsolidation and the relationship to metaplasticity. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2018. 154: 78–86.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.02.018>
- Zuzina A.B., Vinarskaya A.Kh., Balaban P.M.* Increase in serotonin precursor levels reinstates the context memory during reconsolidation. *Invertebrate Neurosci.* 2019. 19: 8.
<https://doi.org/10.1007/s10158-019-0227-9>
- Zuzina A.B., Vinarskaya A.Kh., Balaban P.M.* Histone deacetylase inhibitors rescue the impaired memory in terrestrial snails. *J. Compar. Physiol. A: Sensory, Neural, and Behavioral Physiology.* 2020. 206 (4): 639–649.

MEMORY RECONSOLIDATION AFTER LEARNING OF DIFFERENT INTENSITY DEPENDS ON THE DURATION OF THE REMINDER INTERVAL

Kh. L. Gainutdinov^{a, #}, V. V. Andrianov^a, T. Kh. Bogodvid^{a, b}, I. B. Deryabina^a, and L. N. Muranova^a

^a *Laboratory of Neurorehabilitation of Motor Disorders, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia*

^b *Department of Biomedical Sciences, Volga Region State University of Physical Culture, Sport and Tourism, Kazan, Russia*

[#]*e-mail: kh_gainutdinov@mail.ru*

Two series of experiments on elaboration of a conditioned reflex to the situation in a terrestrial snail were carried out using two learning protocols with different numbers of unconditioned stimuli. In each experimental series, to initiate memory reconsolidation, a “reminder” of the learning environment was performed at different times – on the 3rd and 6th days after training, followed by blockade of protein synthesis with anisomycin. The procedure of “reminder” of the learning environment in combination with the injection of anisomycin, performed on the 3rd day after training according to both protocols, led to impaired memory reconsolidation (forgetting). However, when the learning environment was “reminded” on the 6th day after training, followed by blockade of protein synthesis memory, the retention of memory was observed in animals that received less reinforcement during training. At the same time, in animals that received more reinforcement during training, the “reminder” led to impaired memory reconsolidation (forgetting). Thus, it is shown that reconsolidation of contextual memory in the terrestrial snail depends on the intensity of learning associated with the choice of an intensity of learning protocol with different unconditional stimuli. An assumption was made about different neural pathways for the processes of consolidation and reconsolidation.

Keywords: associative learning, training protocol, reconsolidation of contextual memory, reminder of the learning environment, time window of memory lability, snail

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ:
ВОСПРИЯТИЕ ВНЕШНИХ СТИМУЛОВ,
ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 612.821.6

**ВЛИЯНИЕ ЗЕРКАЛЬНОЙ ИЛЛЮЗИИ НА СЕНСОМОТОРНЫЕ РИТМЫ
ЭЭГ ПРИ ПРОИЗВОЛЬНОМ И НЕПРОИЗВОЛЬНОМ
ДВИЖЕНИИ ПАЛЬЦЕВ РУКИ**

© 2021 г. Н. В. Сыров^{1,2,*}, А. Н. Васильев^{1,3}, А. А. Соловьева¹, А. Я. Каплан^{1,2}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия

³ МЭГ-центр, Московский психолого-педагогический университет, Москва, Россия

*e-mail: kolascoco@gmail.com

Поступила в редакцию 05.04.2021 г.

После доработки 16.04.2021 г.

Принята к публикации 26.04.2021 г.

Выполнено исследование ритмических паттернов сенсомоторной ЭЭГ активности у 25 испытуемых в эксперименте с зеркальной иллюзией движения. В ходе эксперимента испытуемые выполняли произвольные сжатия кисти правой руки и в момент движения наблюдали перед собой покоящуюся левую руку или зеркальное отражение движущейся правой руки. В условиях с непроизвольными движениями сжатие запускалось посредством функциональной нервно-мышечной электрической стимуляции (ФЭС). ЭЭГ-сигнал испытуемых был подвергнут пространственной фильтрации с выделением компонентов, содержащих чувствительную к движению активность: связанную с событием десинхронизацию (ССД)/синхронизацию (ССС) в частотных диапазонах, соответствующих мю- и бета-ритмам ЭЭГ. Анализ частотных характеристик выделенных пространственных источников показал, что ССД в бета-диапазоне возникает в более высоких частотах, чем СССР. Локализация источников также различалась: источники бета-ССС располагались в росто-медиальном направлении относительно источников бета-ССД, которые, в свою очередь, имели почти идентичную с “мю-ритмами” центрально-теменную локализацию. Фактор зеркальной иллюзии не оказывал влияния на амплитуду и пространственно-временные характеристики сенсомоторной ЭЭГ-активности, регистрируемой во время совершения движения, но статистически значимо проявлялся в уменьшении отставленной бета-ССС. Таким образом, развитие зеркальной иллюзии привело к уменьшению мощности бета-синхронизации как при активных, так и при вызванных ФЭС движениях, но не оказало влияния на амплитуду мю-/бета-ССД. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной применимости отсроченной бета-ССС в качестве ЭЭГ-маркера развития зеркальной иллюзии при проведении зеркальной терапии, в том числе в рамках комплексных методик постинсультной реабилитации, включающих зеркальную терапию и ФЭС.

Ключевые слова: зеркальная терапия, мю-ритм, десинхронизация, бета-синхронизация, возбудимость моторной коры

DOI: 10.31857/S0044467721060101

ВВЕДЕНИЕ

Десинхронизация электроэнцефалографической активности в центральных отведениях, проявляющаяся в виде снижения амплитуды в частотных диапазонах 7–13 и 15–50 Гц (Pfurtscheller, LopesdaSilva, 1999), традиционно является маркером активации сенсомоторных областей коры. Данная ЭЭГ-реакция

проявляется в ответ на выполнение субъектом движений, на тактильную стимуляцию, а также возникает при планировании и представлении движений (при их мысленном воспроизведении) (Neuper et al., 2006; Jar-molowska, Miladinovi, 2020). Особенностью реакции десинхронизации является ее соматотопическая специфичность: за 1.5–2 с до начала движения десинхронизация появля-

ется в контралатеральном полушарии и во время движения развивается билатерально с контралатеральным преобладанием (Neuper et al., 2006).

Десинхронизацию сенсомоторных ритмов ЭЭГ принято считать отражением работы системы зеркальных нейронов — совокупности ассоциативных связей, обеспечивающих активацию моторных областей коры при наблюдении за чужими движениями (Bowman et al., 2017). Так, существует большое число работ, демонстрирующих стойкую альфа-ССД при наблюдении движений (Chaisaen et al., 2020), локализация и амплитудно-частотные характеристики которой идентичны таковым при выполнении испытуемыми реальных движений. Этот феномен — активация коры при наблюдении за движениями — лежит в основе целого ряда методов постинсультной реабилитации (Mancuso et al., 2021). Предполагается, что активация тех же нейрональных контуров лежит в основе эффекта зеркальной иллюзии движения. Зеркальная иллюзия движения — феномен, который лежит в основе терапии фантомных болей (Ramachandran et al., 1996) и методики восстановления подвижности парализованной после инсульта конечности (Altschuler et al., 1999). Сам феномен заключается в том, что у пациента при совершении движений здоровой конечностью и наблюдении их зеркального отражения на месте второй, парализованной конечности, возникает иллюзия совершения бимануального движения. Исследователи данного феномена наблюдают изменения активности ипсилатерального к активной конечности полушария при наблюдении отраженного движения, что проявляется в виде развивающейся мю-/бета-десинхронизации в ЭЭГ (Lee et al., 2015) и МЭГ (Rossiter et al., 2015) исследованиях.

Помимо альфа/бета-десинхронизации существует ЭЭГ-феномен, регистрируемый после окончания движения, — так называемая бета-синхронизация, или бета-отскок — восстановление и превышение над исходным уровнем амплитуды волновой активности в бета-диапазоне частот (Neuper et al., 2006; Cardellicchio et al., 2020). Предполагается, что его возникновение определяется развитием активного торможения первичной моторной коры при завершении движения (Pfurtscheller et al., 1996). Также, по-видимому, развитие бета-ССС связано с ингибирующим воздействием соматосенсорной коры на М1, которое развивается при получении тактильной и

проприоцептивной афферентации при движении (Houdayer et al., 2006; Vinding et al., 2019). Во многих работах авторы рассматривают синхронизирующий компонент бета-ритмики как восстановление десинхронизированной при движении активности (Müller-Putz et al., 2007). Таким образом, два этих компонента сенсомоторного ЭЭГ-паттерна (десинхронизация и последующая синхронизация) традиционно считаются отражением последовательных процессов, протекающих при планировании, реализации и окончании движения.

Однако именно глубина десинхронизации является основным критерием оценки активации сенсомоторных областей коры при разработке и проверке эффективности методик постинсультной реабилитации (Shahid et al., 2010).

В то же время результаты ТМС-исследований показывают, что величина регистрируемой в ЭЭГ испытуемых ССД не коррелирует с уровнем кортикоспинальной возбудимости, и даже при слабой десинхронизации при представлении движений амплитуда вызванных ТМС мышечных ответов может значительно увеличиваться (Vasilyev et al., 2017). Следовательно, такой показатель, как амплитуда ССД, не может напрямую отражать изменения активности первичной моторной коры.

Несмотря на большое количество работ, демонстрирующих развитие ССД при наблюдении движений (Chaisaen et al., 2020; Mancuso et al., 2021), в настоящее время нет однозначных данных о развитии мю-/бета-десинхронизации в экспериментах с зеркальной иллюзией (Rossiter et al., 2015; Lee et al., 2015; Fong et al., 2019), и неизвестно, может ли амплитуда ССД отражать яркость зеркальной иллюзии и являться показателем влияния иллюзии на активность сенсомоторных областей коры. В литературе также отсутствует информация о влиянии зеркальной иллюзии движения на динамику бета-синхронизации, несмотря на существующие свидетельства того, что этот компонент является независимой от бета-ССД активностью и может быть чувствителен к наблюдению за движениями (Hashimoto, Ushiba, 2013; Orset et al., 2020).

В настоящей работе была проведена оценка ритмической ЭЭГ-активности при создании зеркальной иллюзии движения левой руки, рассмотрено влияние зеркальной обрат-

ной связи на оба компонента сенсомоторной реакции: ССД при движении и ССС после движения. Особое внимание в работе было уделено компоненту бета-синхронизации, связанному с возбудимостью первичной моторной коры и чувствительному к наблюдению движений.

МЕТОДИКА

Испытуемые. В исследовании приняли участие 25 здоровых добровольцев (11 женщин) в возрасте 18–40 лет с доминантной правой рукой (согласно результатам самоотчета). Все испытуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Регистрация ЭЭГ. Регистрация ЭЭГ осуществлялась при помощи электроэнцефалографа NVX-52 (МКС, Зеленоград, Россия) и 30 точечных Ag+/AgCl электродов (MCSCAP-E) в позициях на скальпе, соответствующих неполному набору международной системы “10-10”: F3, F4, FC5, FC3, FC1, FCz, FC2, FC4, FC6, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP5, CP3, CP1, CPZ, CP2, CP4, CP6, P5, P3, P1, PZ, P2, P4, P6. В качестве референта использовался электрод в позиции Trp10. Контактное сопротивление для всех электродов не превышало 10 кОм. Частота дискретизации составляла 500 Гц, при полосе пропускания от 0 до 200 Гц (по уровню -3dB). Применялся встроенный в усилитель режекторный (notch) фильтр 50 Гц для подавления помехи электросети.

Функциональная электростимуляция. Для моделирования пассивного движения пальцев кисти (сгибания) применялась функциональная электрическая нервно-мышечная стимуляция (ФЭС). ФЭС осуществлялась с помощью блока токового стимулятора из состава комплекса “Нейро-МВП-4” (Нейро-софт, Иваново, Россия) и двух одноразовых токовых электродов: один устанавливался в области сухожилий запястья, второй – выше и медиальнее по предплечью, в области брюшка *m. flexor digitorum superficialis* (FDS). Параметры стимуляции подбирались таким образом, чтобы вызвать сжатие пальцев кисти, по амплитуде движения и скорости максимально приближенное к естественному. Как правило, частота и амплитуда стимуля-

ции составляли соответственно 45–60 Гц, 30–65 мА, а длительность – 1 с.

Для точной регистрации моментов начала движений (мышечных сокращений) с поверхности кожи предплечья регистрировалась электромиограмма (ЭМГ) посредством биполярных электродов, установленных дистально – на внутренней стороне запястья – и проксимально – в месте пальпации брюшка FDS. Заземляющий электрод устанавливался в области той же мышцы левой руки.

Структура исследования. Во время экспериментальной сессии испытуемый располагался за столом, расположив обе руки на его поверхности так, чтобы предплечье полностью находилось на плоскости и руки были расслаблены. За кистью левой руки испытуемого находился экран монитора на расстоянии 50 см от глаз, на котором в ходе эксперимента предъявлялись инструкции. Голова испытуемого была развернута влево на 30 градусов так, чтобы он мог видеть инструкции на экране перед собой, при этом в поле его зрения попадала левая рука. Правая рука испытуемого была видна лишь периферическим зрением. Для исключения правой руки из поля зрения на голове испытуемого с правой стороны закреплялась перегородка, закрывающая лишь часть периферического поля. Перегородка не влияла на область активного зрительного внимания и была необходима для исключения эффектов, вызванных наблюдением движений правой руки. Положение и угол поворота перегородки сохранялись в течение всего эксперимента, таким образом, все экспериментальные условия не отличались по данному фактору.

Эксперимент включал в себя два условия: в первом условии испытуемому было необходимо совершать сжатие кисти правой руки (произвольное сжатие), во втором кисть испытуемого сжималась под действием функциональной электростимуляции. Каждое из условий эксперимента включало два режима, отличающихся наличием/отсутствием зеркала. Зеркало располагалось на столе между правой и левой руками испытуемого таким образом, чтобы в его отражении испытуемые могли видеть совершаемое ими сжатие правой руки. Так, в ходе эксперимента в поле зрения испытуемого находилась либо неподвижная левая рука (правая рука была скрыта), либо отраженное движение правой руки на месте левой (левая рука была скрыта за зеркалом).

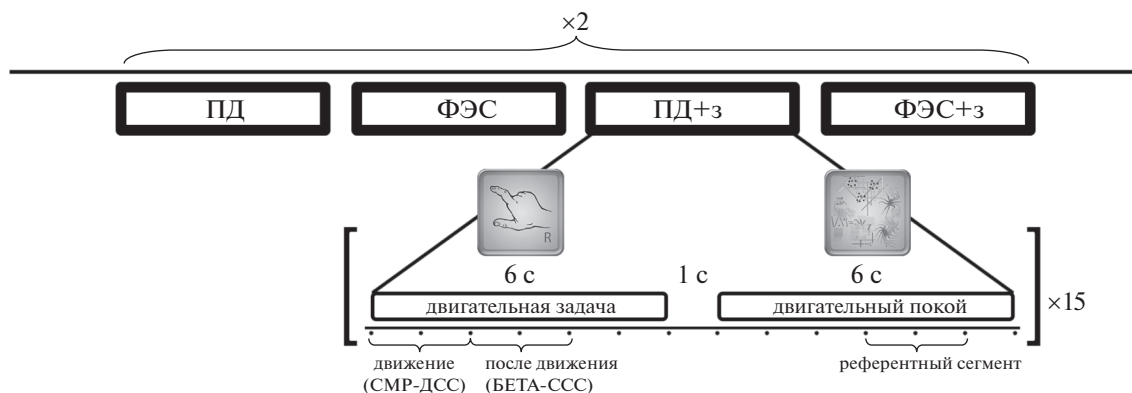


Рис. 1. Схема эксперимента с демонстрацией отрезков записей ЭЭГ, использованных в анализе. ПД – условие с совершением произвольного движения, ФЭС – условие, когда движение вызывалось функциональной электростимуляцией, ПД+з – произвольное движение отражалось в зеркале. Референтный сегмент – отрезок ЭЭГ-записи во время состояния двигательного покоя, используемый для расчета ССД и ССС, СМР-ДСС – десинхронизация сенсомоторных ритмов (альфа/бета).

Fig. 1. Experimental design with demonstration of the EEG segments used in the analysis. “ПД” – condition with voluntary movement, “ФЭС” – condition, when movement was triggered by functional electro-stimulation, “ПД+з” – voluntary movement was reflected in the mirror. “Референтный сегмент” – a segment of an EEG recorded during a motor rest condition, used to calculate ERD and ERS, “СМР-ДСС” – desynchronization of sensorimotor rhythms (alpha/beta).

Экспериментальная сессия состояла из 8 независимых блоков (по два на каждое из основных условий), в ходе которых испытуемый с короткими паузами непрерывно выполнял последовательность задач в ответ на команды, предъявляемые на экране монитора. Команды к совершению движения чередовались в случайном порядке с командами, обозначающими двигательный покой. Последние представляли собой абстрактное изображение, содержащее большое число элементов (“зрительная сцена”). При появлении изображения испытуемым необходимо было заниматься подсчетом его элементов, не совершая движений руками. Каждый экспериментальный блок включал в себя 30 таких стимулов-команд (15 команд с движением и 15 команд “зрительная сцена”), длительность нахождения на экране монитора стимула-команды составляла 6 с, межстимульный интервал – 1 с, последовательность предъявления псевдослучайная (см. рис. 1). Предъявление стимулов, запуск электростимуляции и ведение записей осуществлялись с помощью программы BCI2000.

Анализ данных. Определение начала сокращений (произвольных или вызванных ФЭС) проводилось по ЭМГ-сигналу, подвергнутому среднеквадратичному преобразованию (RMS). Моментом начала движения считалась точка резкого возрастания сигнала, следующая за стимулом-командой.

Попытка отклонялась, если максимальная амплитуда отфильтрованного RMS-преобразованного сигнала при сокращении не превышала предстимульные значения в 100–300 раз (таким образом удалялись попытки, где испытуемые случайно могли не выполнить сжатие). Напротив, попытки в условии “двигательный покой” отклонялись, если в них детектировалось какое-либо движение.

Обработка ЭЭГ проводилась по алгоритму со следующими этапами:

Предобработка и фильтрация

1) Выполнялась фильтрация zero-phase FIR-фильтром в диапазоне 0.5–40 Гц (расчет оптимального порядка и коэффициентов фильтра определялся по процедуре Паркса-Макклеллана со следующими целевыми показателями: ширина переходных зон 0.8 Гц, допустимая неравномерность в зоне пропускания – 0.002 дБ и зонах подавления 0.02 дБ).

2) Выделялись эпохи сигнала в диапазоне от –0.5 до 6 с относительно инициации движения (для условий с движением) или относительно момента предъявления стимула (для “зрительной сцены”).

3) Для каждой эпохи вычислялась ковариационная матрица (попарная ковариация для 30 отведений ЭЭГ-сигнала).

4) Вычислялось евклидово расстояние ковариационных матриц отдельных попыток и усредненной ковариационной матрицы. Расстояния стандартизовались. Попытки на расстоянии более 2 стандартных отклонений от среднего исключались из анализа (в среднем, 35% от всех попыток) (Krauledat et al., 2007).

Пространственная фильтрация

5) Вычислялась средняя ковариационная матрица попыток с экспериментальными условиями с движением (C_{active}) и при двигательном покое (задача “зрительная сцена” — C_{passive}).

6) Рассчитывались обобщенные собственные векторы для ковариационных матриц так, что

$$\Lambda = \arg \max \left\{ \frac{W^T C_{\text{active}} W}{W^T C_{\text{passive}} W} \right\} \quad (1)$$

$$C_{\text{passive}}^{-1} C_{\text{active}} W = W \Lambda \quad (2)$$

где W — матрица собственных векторов (в столбцах); Λ — диагональная матрица, содержащая собственные числа, соответствующие векторам в W , с последующей сортировкой столбцов по возрастанию значений Λ .

К данным применялись полученные таким образом пространственные фильтры (столбцы матриц W), которые являлись проекциями статистических источников десинхронизации или синхронизации. В качестве источников десинхронизации/синхронизации рассматривались соответственно первые/последние пять фильтров с минимальными/максимальными отношениями $\frac{C_{\text{active}}}{C_{\text{passive}}}$,

указывающие на пространственные проекции с наибольшими различиями в дисперсии между изучаемым и контрольным состоянием (“зрительная сцена”) (Muralidharan et al., 2019). Однако не все отобранные здесь фильтры применялись к данным, часть из них исключалась из рассмотрения (см. пункт 13).

7) Матрица $A \approx W^{-T} \approx W^T C_{\text{active}}$ являлась аппроксимацией прямой модели источников и использовалась для идентификации локализации источника.

Анализ в частотном домене

8) Проводилось вейвлет-преобразование эпох. Применялся сет комплексных вейвлетов Морле с переменным числом циклов

для разных частот (вычислялось геометрическое среднее, по схеме, предложенной в (Mosa et al., 2021)).

9) Значения time-frequency матрицы для усредненной эпохи каждого изучаемого состояния нормализовались (делением) на медианное значение такой же матрицы для попыток в состоянии двигательного покоя (“зрительная сцена”) в диапазоне 3–5 с, после чего проводилась конверсия значений в децибелы логарифмированием. Положительные значения интерпретировались как синхронизация (ССС), а отрицательные — как десинхронизация (ССД) относительно состояния “зрительная сцена”.

10) Визуализировался усредненный time-frequency график для попыток каждого человека. По нему вручную отбирались уточненные индивидуальные целевые диапазоны для изучаемых частот (выбирались диапазоны частот, где при совершении движения наблюдалось изменение спектральной мощности относительно состояния покоя):

i. Му-ССД (μ_D) — поддиапазон из диапазона 6–15 Гц, первые 5 источников (фильтров), в первые 2–3 с после инициации движения;

ii. Бета-ССД (β_D) — поддиапазон из диапазона 15–35 Гц, первые 5 источников, в первые 2–3 с после инициации движения;

iii. Alpha-ССС — поддиапазон из диапазона 6–15 Гц, последние 5 источников, в первые 2–3 с после инициации движения;

iv. Бета-ССС (β_S) — поддиапазон из диапазона 10–25 Гц, последние 5 источников, через 3–5 с после инициации движения. Временной диапазон также уточнялся вручную, с шагом 0.25 с и длительностью 2 с, таким образом, чтобы эпизод синхронизации захватывался полностью, а в тех случаях, когда эпизод был короче двух секунд, он захватывался интервалом симметрично относительно своих границ.

11) Повторялись шаги 5–10 для данных, отфильтрованных в четырех отобранных в п.10 диапазонах.

12) На основе визуальной инспекции прямых моделей (первых пяти для ССД или последних пяти для СССР) столбцов матрицы A из п. 7) размечались три типа источников:

i. Без выраженной сенсомоторной топографии: с максимумами на краевых ЭЭГ-сенсорах (с индексами 5 и 6, на левой и правой половине скальпа соответственно) или с цен-

тром тяжести, смещенным на Р-ряд. Такие источники исключались из дальнейшего рассмотрения (15–32% из отобранных 10 источников для каждого из испытуемых);

ii. Максимальный по амплитуде ССД/ССС источник с контралатеральной топографией;

iii. Максимальный по амплитуде ССД/ССС источник с ипсилатеральной топографией.

13) Для дальнейшего статистического анализа значения усреднялись в рамках выделенных временных и/или частотных диапазонов для отобранных источников.

14) Статистический анализ проводился при помощи парного критерия Вилкоксона, р-значения были скорректированы на множественные сравнения поправкой Бонферрони (не проводилось прямых сравнений между условиями с произвольными движениями и ФЭС, так как ФЭС имеет дополнительный тактильный компонент и прямое сравнение этих условий в рамках анализа изменений сенсомоторных ритмов при зеркальной иллюзии некорректно).

В результате стадий обработки 5–10 определялись высокоселективные пространственные проекции с реакциями десинхронизации или синхронизации, наблюдаемые в изучаемых активных состояниях по сравнению со “зрительной сценой”. Таким образом, состояние “двигательный покой” служило контрастирующим условием (localizer task), позволяющим идентифицировать общие для изучаемых активных условий пространственные координаты реакций (де-)синхронизации, одновременно понижая пространственную размерность сигнала. Выделяемые пространственные фильтры с максимальной амплитудой реакции (первые/последние пять) служили репрезентативным подпространством многомерного сигнала. Для его топографической визуализации коэффициенты прямой модели этих фильтров (столбцы матрицы A в п. 7, за вычетом исключенных в п. 12i) брались по модулю, нормировались на единичную сумму коэффициентов всех каналов и взвешивались в соответствии с амплитудой изучаемой реакции (ССД/ССС).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В табл. 1 сведены значения индивидуальных диапазонов частот, используемых для построения высокоселективных фильтров, а затем — для выделения соответствующих для

этих диапазонов значений. Таблица демонстрирует межиндивидуальную вариабельность реактивных частотных диапазонов. В то же время можно заметить, что для всех испытуемых бета-ССС, по сравнению с бета-ССД, имеет более низкий по частоте диапазон колебаний.

На рис. 2 (а) представлен пример испытуемого *тав*, для которого бета-синхронизация была хорошо видна в источниках, выделенных по интервалам десинхронизации. Можно увидеть, что бета-ССС появляется уже после движения: по миографическому сигналу на рис. 2 (а) видно, что произвольное движение завершается к 2 с эпохи, следом за ним затухает бета-десинхронизация, и затем через 1 с в более низкочастотном диапазоне развивается бета-ССС.

Для статистической оценки различий в частотных диапазонах бета-десинхронизации и синхронизации после окончания движения была проведена следующая процедура: у каждого испытуемого были рассмотрены значения ССД/ССС (в дБ, по модулю) в расширенном бета-диапазоне 14–30 Гц в двух временных интервалах: ССД в интервале 0–2 с от начала движения, ССС в двухсекундном интервале, следующем за остановкой движения. Далее, для значений амплитуд вычислялась взаимокорреляционная функция — коэффициенты корреляции рядов значений ССД и ССС для частот из диапазона 14–30 Гц, для каждого из сдвигов этих рядов, кратного дискретизации частот (0.5 Гц). В том случае, если бы ССС после окончания движения происходила в том же частотном поддиапазоне, что и ССД при движении, то максимальное значение взаимокорреляционной функции приходилось бы на сдвиг в 0 Гц (нулевая гипотеза). Для условия произвольного сжатия руки без зеркала максимум взаимокорреляционной функции в среднем приходился на сдвиг в 4.96 Гц, что на групповом уровне ($n = 24$, у одного испытуемого не было синхронизации) статистически значимо отличалось от нуля (t -тест, $p = 1.65 \times 10^{-12}$); средние значения для ССД/ССС представлены на рис. 2 (б). Для других экспериментальных условий закономерность и статистическая значимость были аналогичны. Таким образом, было показано, что десинхронизация при движении и синхронизация после его завершения возникают в статистически достоверно различающихся диапазонах частот.

Таблица 1. Реактивные частотные диапазоны, задействованные в связанных с движением реакциях синхронизации и десинхронизации. Все значения в герцах (Гц)

Код испыт.	Мю-ССД (смп)		Бета-ССД (смп)		Альфа-ССС (зрит)		Бета-ССС (смп)	
	нижн. ч.	верх. ч.	нижн. ч.	верх. ч.	нижн. ч.	верх. ч.	нижн. ч.	верх. ч.
ais	11	15	24	28	7.5	17	15	26
bau	7.5	15	22.5	30	7.5	15	15	25
bdo	8	14	20	25	7.5	17.5	14	21
bvr	10	15	22.5	26	6	15	15.5	22
cda	10	16	22.5	27.5	7.5	22.5	16	24.5
dyv	9	15	21	27	5	15	14	22
eea	9.5	13.5	20	25	6	17.5	15	22.5
hpo	10	14.5	21	26	7.5	20	15	24
kaa	7.5	15	17.5	25	7.5	20	13	19
kao	8.5	13.5	20	25	10	20	14	20
kav	9	14	18	25	7.5	15	14.5	22
kia	10	15	20	27.5	6	12.5	16	22.5
koe	8.5	14.5	20	25	10	22.5	15	21
lma	9	13.5	27.5	30	7.5	22.5	13	25
mae	8.5	15	20	26.5	7.5	20	15	22.5
mav	8	13	18	23	7.5	18	13	18.5
odd	10.5	15	24	28	10	15	16	25
rdr	9	14	20	25	10	16	14	20.5
sai	9	13	21	27.5	6	12	13	22.5
sda	9	14	21.5	27	7.5	16	15	23
snv	9	15	20	25	5	10	15	23
ssk	10	15.5	22	27.5	7.5	15	15	27
sya	9	14	20	25	7.5	16	14	21
van	9	14	20	26	7.5	13.5	15	22
zvv	8	13.5	17.5	24	8	16	12	19
среднее	9.10	14.4	20.8	26.3	7.50	16.8	14.5	22.4
Стд. откл.	0.91	0.79	2.24	1.73	1.40	3.30	1.06	2.20
Диапазон частот, ср ± ст. откл.	5.3 ± 0.95		5.4 ± 1.25		9.3 ± 2.92		7.9 ± 1.82	

Выделенные источники мю- и бета-десинхронизации латерализованы (электроды СЗ, СРЗ, см. рис. 3 (а)) и совпадают по своим топографическим координатам. В то время как источники бета-синхронизации расположены более фронтально, они имеют больший охват и менее латерализованы. Важно отметить высокую согласованность паттернов между разными экспериментальными условиями, что говорит об активации общих нейросетей при пассивном и произвольном движении.

На рис. 3 (б) приведены усредненные периодограммы для выделенных источников синхронизации и десинхронизации. Можно видеть, что средние значения амплитуды альфа- и бета-десинхронизации похожи во всех условиях, однако стоит отметить, что эти графики не учитывают индивидуальных частотных диапазонов. Интересным является то, что для выделенных источников бета-синхронизации не наблюдается снижения амплитуды активности в бета-диапазоне, что указывает на существование двух функционально различных компонентов сенсомотор-

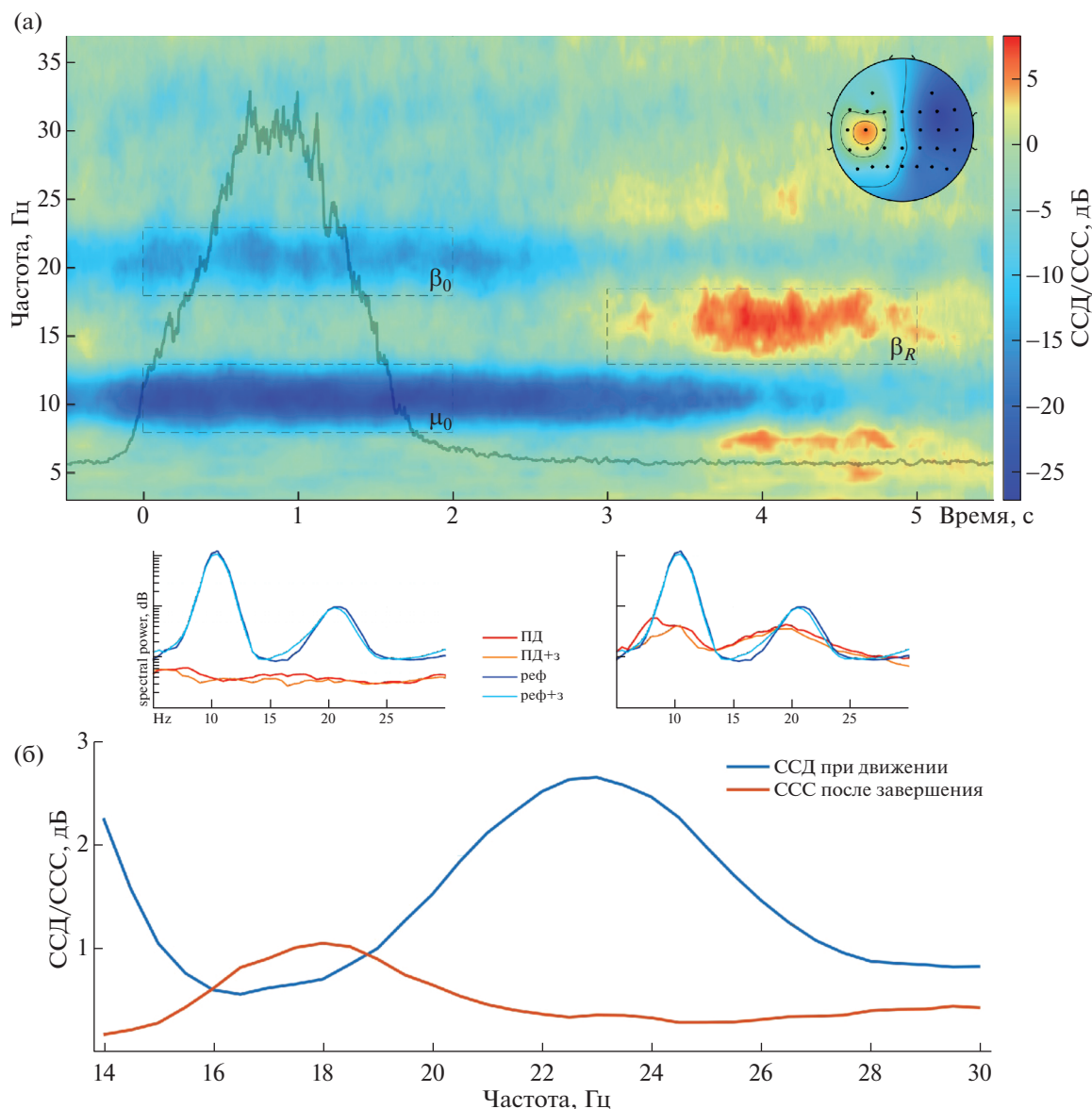


Рис. 2. Изменение спектральной мощности реактивной сенсомоторной ЭЭГ-активности. (а) — пример динамики мощности спектра относительно начала произвольного движения у испытуемого *mav*. Изображен источник с максимальной десинхронизацией в мю-диапазоне, серая кривая на графике отражает усредненные значения RMS-преобразования ЭМГ-сигнала. Пунктиром выделены наиболее реактивные частотно-временные регионы, взятые для анализа. Периодограммы под графиком соответствуют средним значениям по интервалам [0–2]с и [3–5]с для активных состояний и [3–5]с для “зрительной сцены”. В правом верхнем углу изображена прямая модель источника. реф/реф+з — референтный сегмент задачи на внимание из условия без зеркала/с зеркалом соответственно. (б) — средние значения ($n = 25$) амплитуд десинхронизации при движении и синхронизации после прекращения движения в частотах бета-диапазона для условия произвольного сжатия руки без зеркала.

Fig. 2. Changes in the spectral power of reactive sensorimotor EEG patterns. (a) — an example of the dynamics of the spectral power of the subject “*mav*” during voluntary movement. Activity corresponds to the source with maximum mu-desynchronization, the gray curve on the graph reflects the averaged values of the RMS conversion of the EMG. The dotted line marks the most reactive time-frequency regions taken for analysis. Periodograms under the graph correspond to the average values for the intervals [0–2] s and [3–5] s for active states and [3–5] s for the “visual scene”. The direct model of the source is shown in the upper right corner. “реф”/ “реф+з” — a reference segment of an EEG recorded during a motor rest from the condition without / with a mirror, respectively. (б) — Average values ($n = 25$) of desynchronization and synchronization amplitudes in the beta-band frequencies for the condition with voluntary hand movements without a mirror.

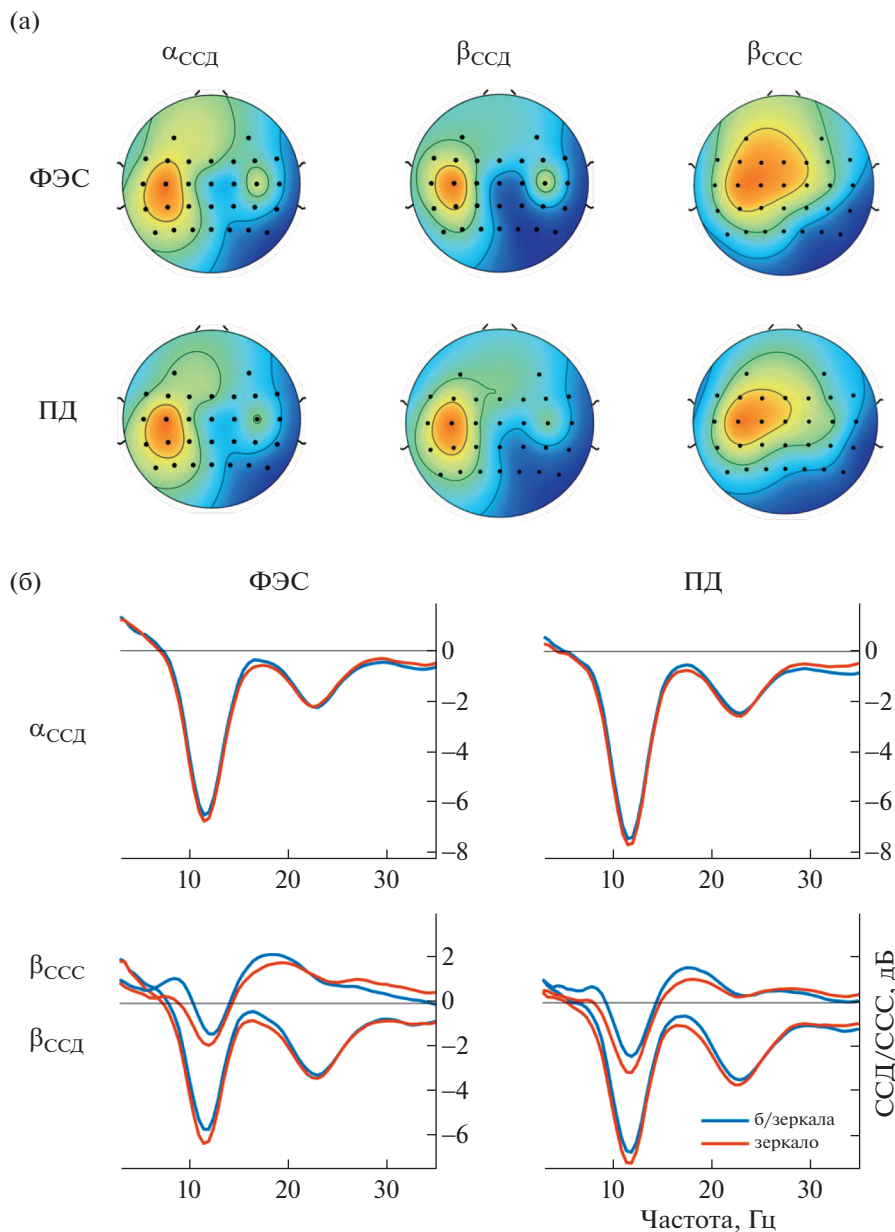


Рис. 3. Усредненные ($n = 25$) источники синхронизации и десинхронизации для экспериментальных условий (а) и усредненные ($n = 25$) спектры для источников в исследуемых условиях (б). Для ССД взят интервал 0–2 с, для синхронизации – индивидуальный (около 3–5 с).

Fig. 3. Averaged ($n = 25$) sources of synchronization and desynchronization for experimental conditions (a) and averaged ($n = 25$) spectra for these sources (b). The interval 0–2 s was taken for the ERD, the individual interval was taken for ERS (about 3–5 s).

ной активности: один из них реагирует только после окончания движения (синхронизацией), а для другого характерны развитие десинхронизации при выполнении движения и постепенное восстановление после его окончания.

На рис. 4 представлены выборочные характеристики исследуемых процессов и приведены результаты статистического анализа.

Так, для реакций десинхронизации в альфа- и бета-диапазонах частот не было обнаружено значимых изменений при формировании зеркальной иллюзии движения. В то же время уменьшение бета-синхронизации, вызванное наблюдением зеркальной обратной связи, оказалось значимым ($p < 0.05$) для всех состояний как в ипси-, так и в контралатеральных источниках.

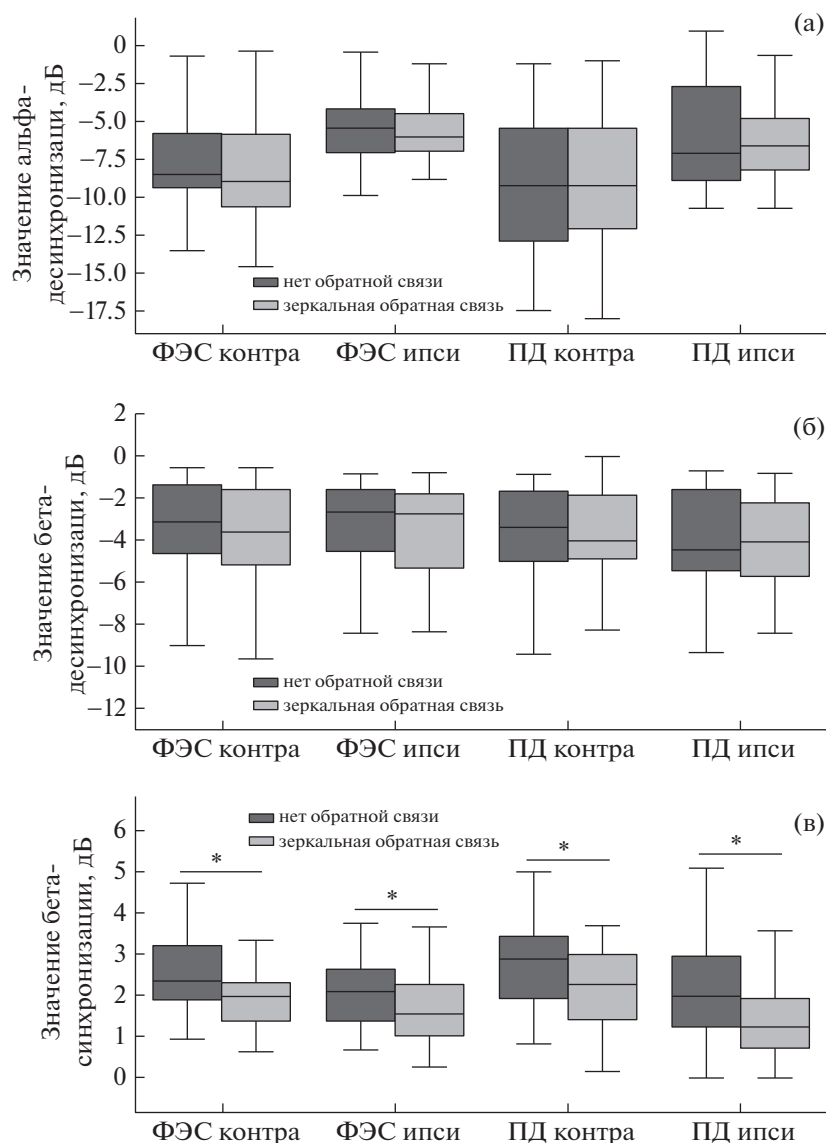


Рис. 4. Различия альфа (а) и бета (б) десинхронизации и бета-синхронизации (в) в условиях эксперимента при наличии или отсутствии зеркальной обратной связи. Данные представлены для контра- и ипсилатерального по отношению к активной конечности полушария. * — $p < 0.05$ (парный критерий Вилкоксона, р-значения скорректированы поправкой Бонферрони).

Fig. 4. Differences between alpha (a) and beta (б) desynchronization and beta synchronization (в) under experimental conditions with or without mirror feedback. Data are presented for the contra- and ipsilateral hemispheres. * — $p < 0.05$ (paired Wilcoxon test, p-values are corrected by the Bonferroni correction).

Таким образом, наблюдение движения в рамках зеркальной иллюзии не влияло значительно на десинхронизацию сенсомоторной ЭЭГ-активности ни в одном из исследованных диапазонов. Анализ бета-синхронизации после движения выявил значимое снижение мощности ЭЭГ-активности в данном диапазоне в условиях с зеркалом. Эти различия проявились в обоих полушариях как при про-

извольных, так и при вызванных ФЭС движениях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Источники (де-)синхронизации

При реализации движения, как произвольного, так и вызванного ФЭС, было обнаружено развитие десинхронизации в альфа- и

бета-диапазонах, источники которой были локализованы в центральных ЭЭГ-отведениях (преимущественно с контралатеральной стороны) и имели хорошо выраженную латерализацию. Этот результат согласуется с работами других исследователей (Neuper et al., 2006; Болдырева и др., 2014; Либуркина и др., 2017). Также было отмечено, что в первую секунду после окончания движения развивается стойкая бета-синхронизация, обозначаемая некоторыми авторами как “бета-отскок” (англ. “beta-rebound”) (Parkes et al., 2006). Такое повышение мощности в бета-диапазоне развивалось уже после завершения мышечной активности и расслабления, о чем свидетельствуют миографические данные (рис. 2 (а)), и поддерживалось выше уровня покоя на протяжении 1–2 с. Во многих работах “бета-отскок” описывается как продолжение бета-десинхронизации, развивающейся при движении (Müller-Putz et al., 2007; Torrecillos et al., 2015; Vinding et al., 2018), и предполагается, что и ССД и ССС — изменения, отражающие последовательные события интеграции афферентных и эфферентных сигналов (Vinding et al., 2018). Тем не менее в ряде исследований (Müller-Putz et al., 2007; Hashimoto, Ushiba, 2013), как и в настоящей работе, было отмечено, что бета-синхронизация после движения происходит в более низком частотном диапазоне, чем бета-ССД (18–22 и 24–28 Гц соответственно (Hashimoto, Ushiba, 2013)). Это говорит об активации при этих событиях разных нейронных популяций. В данной работе показано, что при помощи линейных преобразований можно выделить компонент ритмической активности, связанный с синхронизацией, который не имеет фазы десинхронизации, и компонент, связанный с десинхронизацией, с характерным медленным возвратом амплитуд мю- и бета-колебаний к уровням моторного покоя после окончания движения. Паттерны синхронизации регистрируются, так же как и ССД, в центральных ЭЭГ-отведениях, билатерально с преобладанием в контралатеральной к активной конечности области. Однако источники бета-ССС сдвинуты в ростральном направлении и к центру (см. рис. 3, где показана локализация коэффициентов прямых моделей отобранных пространственных фильтров), что согласуется с (Jurkiewicz et al., 2006), где авторы заключают, что, по-видимому, бета-синхронизация отражает активность нейро-

нов прецентральной извилины, анатомического центра моторной коры.

Многими авторами предполагалось, что бета-ССС тесно связана с кожно-мышечной афферентацией и воздействием соматосенсорной коры на первичную моторную (Houdayer et al., 2006). Эта гипотеза поддерживается работами, где бета-отскок возникал при пассивных движениях, при тактильной стимуляции, а также появлялся при совершении долгих движений еще до окончания моторного акта (Cassim et al., 2000; Pakenham et al., 2019). Наконец, было показано, что этот бета-ССС исчезает после деафферентации при развитии ишемии чувствительного нерва (Cassim et al., 2001).

Однако появление бета-ССС не определяется исключительно сенсорными потоками, и в (Salmelin et al., 1995) показано, что данный тип активности связан с торможением заранее запланированных моторных актов (дезактивация двигательных контуров).

В настоящей работе наблюдались идентичные паттерны бета-синхронизации как при произвольных, так и при вызванных ФЭС. В последнем случае движения были непроизвольными, соответственно, наблюдаемая бета-ССС здесь не может быть связана с развитием активного торможения моторной коры при произвольной остановке движения (что, как предполагают авторы (Salmelin et al., 1995), необходимо для предотвращения лишнего движения).

Произвольное и непроизвольное движение тесно ассоциировано с проприоцептивной и тактильной чувствительностью, более того, ФЭС имеет значительный тактильный компонент, связанный с высокочастотным воздействием электрического тока. Таким образом, результаты настоящей работы говорят скорее в пользу гипотезы о сенсомоторном ингибировании М1 как о причине возникновения бета-ССС.

Отсутствие влияния на десинхронизацию

В настоящей работе не было обнаружено влияния зеркальной обратной связи на глубину десинхронизации в альфа- и бета-диапазонах. Эффект зеркальной обратной связи в виде увеличения десинхронизации сенсомоторных ритмов в ипсилатеральных отведениях, по мнению авторов (Rossiter et al., 2015), проявляется в виде снятия избыточного ингибирования пораженного полушария

со стороны здорового — контралатерального. Такое нарушение баланса активации/торможения в межполушарных связях — одно из последствий инсульта и один из факторов, затрудняющих восстановление подвижности (Duque et al., 2005). У здоровых людей межполушарные взаимодействия менее чувствительны к наблюдению отраженного движения и, как предполагают авторы (Rossiter et al., 2015), это может быть причиной отсутствия эффектов зеркальной обратной связи у здоровых участников исследования.

Альфа-десинхронизация — реакция, связанная с активацией сенсомоторных отделов коры, и эти области коры могут быть нечувствительны к наблюдению отраженного движения. В ряде работ сообщается о чувствительности мю-ритма к наблюдению прикосновений (Pomper et al., 2013), а авторы исследования (Coll et al., 2015) показали, что развитие мю-десинхронизации при наблюдении движений связано именно с мысленным воспроизведением связанной с движением афферентации, и в данном контексте такая реакция ССД кажется более логичной.

В то же время полученный в настоящем исследовании результат не согласуется с результатами работы (Lee et al., 2015), где авторы докладывают о росте мю-/бета-десинхронизации при наблюдении зеркальной обратной связи, однако их результат мог быть связан с влиянием затылочной альфа-активности, десинхронизирующейся при увеличении концентрации внимания в момент наблюдения отраженного движения (такой эффект наблюдался в настоящей работе на этапе первичной обработки данных). Применение пространственной фильтрации позволило отделить источники реактивных ритмов, локализованные в центральных отведениях, и амплитуда десинхронизации активности этих источников не изменялась при наблюдении зеркальной обратной связи.

Уменьшение бета-синхронизации

Бета-ССС возникает после совершения движения (Pfurtscheller et al., 1996) и отражает торможение моторных областей коры после движения. Также бета-ССС связана с ингибированием М1 при активации кожно-мышечных рецепторов. Таким образом, существуют две причины появления бета-ССС после движения, и если во втором случае — это влияние соматосенсорной коры, то в пер-

вом, по-видимому, ингибирующее воздействие оказывается со стороны премоторной и дополнительной моторной области (ДМО). Участие этих отделов коры подтверждается исследованиями (Koelewijn et al., 2008; Solis-Escalante et al., 2012; Doyle et al., 2005), где авторы показали влияние процесса планирования движения на развитие бета-ССС, а также продемонстрировали появление бета-ССС при наблюдении движений, при экспертизе наблюдаемых действий, а также после актов представления движений (Solis-Escalante et al., 2012; Orset et al., 2020). Динамика и локализация бета-ССС при этом аналогичны синхронизации, развивающейся после реального движения. Существует предположение, что торможение М1 под действием премоторной коры при наблюдении движений функционально важно для того, чтобы факт наблюдения не приводил к реальному его выполнению (чтобы активация системы зеркальных нейронов не приводила к непроизвольной имитации) (Archibald et al., 2001).

Два этих источника торможения М1 как причины развития бета-ССС — премоторная и соматосенсорная кора — действуют, по-видимому, независимо, приводя к возникновению одного и того же ЭЭГ-феномена. Эта гипотеза независимого ингибирования со стороны двух центров подтверждается результатами работ, где вызванная стимуляцией афферентных волокон срединного нерва бета-ССС снижалась в тех случаях, когда сохранялась нагрузка на моторную кору: при выполнении (Pakenham et al., 2019) и при наблюдении движения (Muthukumaraswamy, Johnson, 2004). В настоящей работе было получено подтверждение тому, что бета-ССС чувствительна к наблюдению движений. Наблюдаемое снижение амплитуды бета-синхронизации в условиях с зеркалом говорит о повышении возбудимости моторной коры у испытуемых при наблюдении отраженного движения. По-видимому, наблюдение зеркальной обратной связи через систему ассоциативных связей, обеспечивающих зрительно-моторную интеграцию, приводит к снижению величины торможения моторной коры, которое развивается после движения. В работе (Tominaga et al., 2009) авторы также исследовали влияние зеркальной обратной связи на бета-ССС и обнаружили, что возникающая при стимуляции нерва синхронизация снижается при наблюдении отраженной конечности на месте скрытой. Недостатком этой работы является то, что ис-

пытуемым демонстрировали неподвижную конечность, и, таким образом, авторы не исследовали феномен бета-ССС при “классической” зеркальной иллюзии движения.

Отсутствие влияния зеркальной иллюзии на амплитуду десинхронизации и наличие при этом значимых изменений амплитуды бета-синхронизации дают основание использовать амплитуду бета-ССС в качестве ЭЭГ-маркера развития зеркальной иллюзии движения при проведении зеркальной терапии.

Зеркальная иллюзия при активных и пассивных движениях

В данной работе не было обнаружено различий в динамике и локализации сенсомоторных ритмов при зеркальной иллюзии между условиями с произвольными и вызванными ФЭС движениями. Традиционно зеркальная терапия предлагается к использованию пациентам, имеющим интактную конечность, так как проведение терапии требует совершения произвольных движений. При непроизвольных движениях будет отсутствовать фактор намерения, и неизвестно, окажет ли это влияние на аффективность зеркальной обратной связи. Проведенное исследование подтвердило возможность использования вызываемых функциональной электростимуляцией пассивных движений для формирования аффективной зеркальной обратной связи; это может позволить в будущем предложить зеркальную терапию для пациентов с двусторонним парезом конечностей. ФЭС входит в перечень используемых реабилитационных методик, совмещение ее с зеркальной терапией в рамках единой терапевтической процедуры, возможно, позволит повысить эффективность и скорость восстановления подвижности после инсульта.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружено, что феномены десинхронизации и синхронизации центрального бета-ритма ЭЭГ реализуются в различных частотных поддиапазонах. В совокупной бета-активности ЭЭГ был выделен компонент, связанный с десинхронизацией, и компонент, амплитуда которого не изменялась при движении, но возросла после его окончания.

2. Наблюдение отраженного движения вызывало снижение амплитуды бета-синхронизации, развивающейся после окончания дви-

жения, но не влияло на амплитуду мю-/бета-десинхронизации, регистрируемой во время движения.

3. Наблюдение зеркальной обратной связи как при активных, так и при вызываемых ФЭС движениях руки приводит к аналогичным изменениям сенсомоторной ЭЭГ-активности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ № 121032300070-1 (предоставление лабораторных помещений и оборудования) и в рамках государственного задания FZWM-2020-0013 (финансирование экспериментальных работ). Обработка и анализ данных проводились при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-60011.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Челяпина М.В., Дубровская Л.П., Симонова О.А., Смирнов А.С., Трошина Е.М., Корниенко В.Н. ФМРТ и ЭЭГ реакции мозга здорового человека при активных и пассивных движениях ведущей рукой. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. 64 (5): 488–499.
- Либуркина С.П., Васильев А.Н., Яковлев Л.В., Гордеева С.Ю., Каплан А.Я. Интерфейс мозг-компьютер на основе представления движения с вибротактильной модальностью стимулов. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2017. 67 (4): 414–429.
- Altschuler E.L., Wisdom S.B., Stone L., Foster C., Galasko D., Llewellyn D.M.E., Ramachandran V.S. Rehabilitation of Hemiparesis after Stroke with a Mirror. The Lancet. 1999. 353 (9169): 20–36.
- Archibald S.J., Mateer C.A., Kerns K.A. Utilization Behavior: Clinical Manifestations and Neurological Mechanisms. Neuropsychology Review. 2001. 11 (3): 4–16.
- Bowman L.C., Bakermans-Kranenburg M.J., Yoo K.H., Cannon E.N., Vanderwert R., Ferrari, P.F. Fox, N.A. The Mu-Rhythm Can Mirror: Insights from Experimental Design, and Looking Past the Controversy. Cortex. 2017. 96: 121–125.
- Cardellicchio P., Hilt P.M., Dolfini E., Fadiga L., D'Ausilio A. Beta Rebound as an Index of Temporal Integration of Somatosensory and Motor Signals. Frontiers in Systems Neuroscience. 2020. 14 (September): 1–12.
- Cassim F., Monaca C., Szurhaj W., Bourriez J.L., Defebvre L., Derambure P., Guieu J. D. Does Post-Movement Beta Synchronization Reflect an Idling Motor Cortex? NeuroReport. 2001. 12 (17): 3859–3863.

- Cassim F., Szurhaj W., Sediri H., Devos D., Bourriez J.L., Poirot I., Guieu J. D. Brief and Sustained Movements: Differences in Event-Related (de)Synchronization (ERD/ERS) Patterns. *Clinical Neurophysiology*. 2000. 111 (11): 2032–2239.
- Chaisaen R., Autthasan P., Mingchinda N., Leelaarporn P., Kunaseth N., Tammajarung S., Wilaiprasitporn T. Decoding EEG Rhythms During Action Observation, Motor Imagery, and Execution for Standing and Sitting. *IEEE Sensors Journal*. 2020. 20 (22): 13776–13786.
- Coll M.P., Bird G., Catmur C., Press C. Cross-Modal Repetition Effects in the Mu Rhythm Indicate Tactile Mirroring during Action Observation. *Cortex*. 2015. 63: 121–131.
- Doyle L.M., Yarrow K., Brown P. Lateralization of Event-Related Beta Desynchronization in the EEG during Pre-Cued Reaction Time Tasks. *Clinical Neurophysiology*. 2005. 116 (8): 1879–1888.
- Duque J., Hummel F., Celnik P., Murase N., Mazzocchio R., Cohen, L.G. Transcallosal Inhibition in Chronic Subcortical Stroke. *NeuroImage*. 2005. 28 (4): 940–946.
- Fong K.N.K., Ting K.H., Chan C.C.H., Li L.S.W. Mirror therapy with bilateral arm training for hemiplegic upper extremity motor functions in patients with chronic stroke. *Hong Kong Med J*. 2019. 25 (3): 30–34.
- Hashimoto Y., Ushiba J. EEG-Based Classification of Imaginary Left and Right Foot Movements Using Beta Rebound. *Clinical Neurophysiology*. 2013. 124 (11): 2153–2160.
- Houdayer E., Labyt E., Cassim F., Bourriez J.L., Derambure P. Relationship between Event-Related Beta Synchronization and Afferent Inputs: Analysis of Finger Movement and Peripheral Nerve Stimulations. *Clinical Neurophysiology*. 2006. 117 (3): 628–636.
- Jarmolowska J., Miladinović A., Valvason E., Busa, P., Ajčević M., Battaglini P.P., Accardo A. Effects of Mirror Therapy on Motor Imagery Elicited ERD / S : An EEG Study on Healthy Subjects. *European Medical and Biological Engineering Conference*. 2020. 3: 449–461.
- Jurkiewicz M.T., Gaetz W.C., Bostan A.C., Cheyne D. Post-Movement Beta Rebound Is Generated in Motor Cortex: Evidence from Neuromagnetic Recordings. *NeuroImage*. 2006. 32 (3): 1281–89.
- Koelewijn T., van Schie H.T., Bekkering H., Oostenveld R., Jensen O. Motor-Cortical Beta Oscillations Are Modulated by Correctness of Observed Action. *NeuroImage*. 2008. 40 (2): 767–775.
- Krauledat M., Dornhege G., Blankertz B., Müller K.R. Robustifying EEG data analysis by removing outliers. *Chaos and Complexity Letters*. 2007 2 (3): 259–274.
- Lee H.M., Li P.C., Fan S.C. Delayed Mirror Visual Feedback Presented Using a Novel Mirror Therapy System Enhances Cortical Activation in Healthy Adults. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2015. 12 (1): 1–11.
- Mancuso M., Tondo S.D., Costantini E., Damora A., Sale P., Abbruzzese L. Action Observation Therapy for Upper Limb Recovery in Patients with Stroke : A Randomized Controlled Pilot Study. *Brain Sciences*. 2021. 11 (3): 290–302.
- Moca V.V., Bârzan, H., Nagy-Dăbâcan A., Mureșan R.C. Time-Frequency Super-Resolution with Superlets. *Nature Communications*. 2021. 2 (1): 1–18.
- Müller-Putz G.R., Zimmermann D., Graitmann B., Nestinger K., Korisek G., Pfurtscheller G. Event-Related Beta EEG-Changes during Passive and Attempted Foot Movements in Paraplegic Patients. *Brain Research*. 2007. 1137 (1): 84–91.
- Muralidharan V., Xinze Yu, Cohen M.X., Aron A.R. Preparing to stop action increases beta band power in contralateral sensorimotor cortex. *Journal of cognitive neuroscience*. 2019. 31 (5): 657–668.
- Muthukumaraswamy Suresh D., Blake W. Johnson. Primary Motor Cortex Activation during Action Observation Revealed by Wavelet Analysis of the EEG. *Clinical Neurophysiology*. 2004. 115 (8): 1760–1766.
- Neuper C., Wörtz M., Pfurtscheller G. ERD/ERS Patterns Reflecting Sensorimotor Activation and Deactivation. *Progress in Brain Research*. 2006. 159: 211–222.
- Orset B., Lee K., Chavarriaga R., Millán J. D. R. User Adaptation to Closed-Loop Decoding of Motor Imagery Termination. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2020. 68 (1): 3–10.
- Pakenham D.O., Quinn A.J., Fry A., Francis S.T., Woolrich M.W., Brookes M.J., Mullinger K.J. Post-Stimulus Beta Responses Are Modulated by Task Duration. *NeuroImage*. 2019. 206 (1): 1–15.
- Parkes L.M., Bastiaansen M.C., Norris D.G. Combining EEG and fMRI to Investigate the Post-Movement Beta Rebound. *NeuroImage*. 2006. 29 (3): 685–696.
- Perkins T., Stokes M., McGillivray J., Bittar R. Mirror Neuron Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010. 17 (10): 1239–1243.
- Pfurtscheller G., Da Silva F.L. Event-Related EEG/MEG Synchronization and Desynchronization: Basic Principles. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 1999. 110 (11): 1842–1857.
- Höfle M., Pomper U., Hauck M., Engel A.K., Senkowski D. Event-Related Synchronization (ERS) in the Alpha Band - an Electrophysiological Correlate of Cortical Idling: A Review. *International Journal of Psychophysiology*. 1996. 24 (1996): 39–46.

- Höfle M., Pomper U., Hauck M., Engel A.K., Senkowski D. "Spectral Signatures of Viewing a Needle Approaching One's Body When Anticipating Pain." *European Journal of Neuroscience*. 2013. 38 (7): 3089–98.
- Ramachandran V.S. and Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in Phantom Limbs Induced with Mirrors. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1996. 263 (1369), 377–86.
- Rossiter H.E., Borrelli M.R., Borchert R.J., Bradbury D., Ward N.S. Cortical Mechanisms of Mirror Therapy after Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2015. 29 (5): 444–52.
- Salmelin R., Hämäläinen M., Kajola M., Hari R. Functional Segregation of Movement-Related Rhythmic Activity in the Human Brain. *NeuroImage*. 1995. 2 (4): 237–43.
- Shahid S., Sinha R.K., Prasad G. Mu and Beta Rhythm Modulations in Motor Imagery Related Post-Stroke EEG: A Study under BCI Framework for Post-Stroke Rehabilitation. 2010. 11 (Suppl 1): 1–2.
- Solis-Escalante T., Müller-Putz G.R., Pfurtscheller G., Neuper C. Cue-Induced Beta Rebound during Withholding of Overt and Covert Foot Movement. *Clinical Neurophysiology*. 2012. 123 (6): 1182–90.
- Tominaga W., Matsubayashi J., Deguchi Y., Minami C., Kinai T., Nakamura M., Mitani A. A Mirror Reflection of a Hand Modulates Stimulus-Induced 20-Hz Activity. *NeuroImage*. 2009. 46(2): 500–504.
- Torrecillos F., Alayrangues J., Kilavik B.E., Malfait N. Distinct Modulations in Sensorimotor Postmovement and Foreperiod β -Band Activities Related to Error Salience Processing and Sensorimotor Adaptation. *Journal of Neuroscience*. 2015. 35 (37): 12753–65.
- Vasilyev A., Liburkina S., Yakovlev L., Perepelkina O., Kaplan A. Assessing Motor Imagery in Brain-Computer Interface Training: Psychological and Neurophysiological Correlates. *Neuropsychologia*. 2017. 97 (February): 56–65.
- Vinding M.C., Tsitsi P., Piitulainen H., Waldthaler J., Jousmäki V., Ingvar M., Lundqvist D. Attenuated Beta Rebound to Proprioceptive Afferent Feedback in Parkinson's Disease. *Scientific reports*. 2019. 9 (1), 1–11.

THE EFFECT OF MIRROR-BOX ILLUSION ON SENSORIMOTOR EEG RHYTHMS DURING VOLUNTARY AND INVOLUNTARY MOVEMENTS OF THE FINGERS

N. V. Syrov^{a,b,#}, A. N. Vasilyev^{a,c}, A. A. Soloveva^a, and A. Ya. Kaplan^{a,b}

^a Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

^b Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

^c MEG Center, Moscow University of Psychology and Education, Moscow, Russia

[#]e-mail: kolascoco@gmail.com

In this study the rhythmic patterns of sensorimotor EEG were studied in 25 subjects in an experiment with a mirror-box illusion. Participants performed the voluntarily right-hand grasping movements and observed either the motionless left hand or a mirror reflection of the moving right hand. Involuntary movements were triggered by functional neuromuscular electrical stimulation (FES). The recorded EEG signal was subjected to spatial filtration with the isolation of movement-sensitive activity: event-related desynchronization (ERD)/synchronization (ERS) in the frequency ranges corresponding to the mu- and beta-rhythms of the EEG. The analysis of the selected spatial sources showed that beta-ERD and beta-ERS arise in different frequency ranges. The localization of the sources also differed: the sources of beta-ERS were located in the rostro-medial direction relative to the beta-ERD sources, which, in turn, had an almost identical central parietal localization with the "mu rhythms". The mirror illusion did not affect the amplitude and spatio-temporal characteristics of movement-related desynchronization, but in both passive and active conditions, it was significantly manifested in a decrease in post-movement beta-synchronization. Thus, the development of the mirror illusion led to a decrease in the beta-ERS both during passive and FES-induced movements, but does not affect the course of the mu-/beta-ERD. These results can be used for EEG monitoring of a vividness of the illusion during mirror therapy, and for the creation of complex post-stroke rehabilitation methods, including mirror therapy and FES.

Keywords: mirror-box therapy, mu rhythm, desynchronization, beta synchronization, motor cortex excitability

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ ТОМ 71, 2021

DOI: 10.31857/S0044467721060125

<i>Shemyakina N.V., Nagornova Zh.V., Soroko S.I.</i> A longitudinal study of electroencephalogram spatial connectivity maturation in children and adolescents-northerners (from 8 to 16/17 years old)	4	515
<i>Sitnikova M.A., Malykh S.B.</i> Functional near-infrared spectroscopy applications in developmental cognitive neuroscience	4	485
<i>Talalay I.V., Kurgansky A.V., Machinskaya R.I.</i> Alpha-band functional connectivity during modality-specific anticipatory attention in children aged 9–10 years: EEG-source coherence analysis	4	547
<i>Анохин К.В.</i> Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания	1	39
<i>Аршавский Ю.И.</i> Память: аксиоматика и факты	2	184
<i>Бондарко В.М., Данилова М.В., Солнушкин С.Д., Чихман В.Н.</i> Роль внимания в опознании периферийных стимулов в одинарной и двойной задачах	5	620
<i>Бочаров А.В., Савостьянов А.Н., Таможников С.С., Сапрыгин А.Е., Меркулова Е.А., Прошина Е.А., Князев Г.Г.</i> ЭЭГ-корреляты имплицитного восприятия эмоциональной окраски предложений и личностных особенностей регуляции эмоций	2	270
<i>Варламов А.А., Иванова М.А., Скороходов И.В., Семиреченко А.Н., Портнова Г.В.</i> Особенности вызванных потенциалов ЭЭГ при восприятии быстрых и медленных поглаживаний: ответ распознающей и эмоциональной систем механорецепции	5	637
<i>Винарская А.Х., Зюзина А.Б., Балабан П.М.</i> Оксид азота необходим для лабилизации (дестабилизации) обстановочной памяти у крыс	2	286
<i>Воронежская Е.Е., Мельникова В.И., Ивашкин Е.Г.</i> Моноамины как адаптивные регуляторы развития: феномен и механизмы действия	3	295
<i>Гаврилов В.В., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Александров Ю.И., Гуляева Н.В.</i> Хронические социальные стрессы изоляции и скученности у крыс по-разному влияют на научение инструментальному поведению и состояние гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы	5	710
<i>Гайнутдинов Х.Л., Андрианов В.В., Богодвид Т.Х., Дерябина И.Б., Муранова Л.Н.</i> Реконсолидация памяти после обучения разной интенсивности зависит от длительности интервала до напоминания	6	846
<i>Гальперина Е.И., Кручинина О.В., Станкова Е.П., Корнев А.Н.</i> Поздние компоненты связанных с событиями потенциалов у детей, подростков и взрослых при чтении слов	4	500

<i>Горина Я.В., Салмина А.Б., Чернюк Д.П., Большакова А.В., Балабан П.М., Безпрозванный И.Б., Власова О.Л.</i> Особенности развития и анализа нарушений социального поведения и когнитивных функций у животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера	5	667
<i>Григорьян Г.А., Павлова И.В., Зайченко М.И.</i> Влияние социальной изоляции на развитие тревожного и депрессивно-подобного поведения в модельных экспериментах на животных	6	760
<i>Груздева В.А., Шаркова А.В., Зайченко М.И., Григорьян Г.А.</i> Влияние раннего провоспалительного стресса на проявление импульсивного поведения у крыс разного возраста и пола	1	114
<i>Дубровская Н.М., Васильев Д.С., Туманова Н.Л., Алексеева О.С., Наливаева Н.Н.</i> Пренатальная гипоксия нарушает обонятельную функцию в постнатальном онтогенезе крыс	3	415
<i>Дыгало Н.Н.</i> Онтогенез кортико-лимбической системы и риск тревожных расстройств в adolescentный период	4	439
<i>Зорина З.А., Обозова Т.А., Смирнова А. А.</i> Высшие когнитивные способности птиц: сравнительно-эволюционный анализ	3	321
<i>Ивлиева Н.Ю.</i> Роль стриатума в организации произвольного движения	2	164
<i>Каримова Е.Д., Буркитбаев С.Е., Трифонов И.С., Синкин М.В., Ридер Ф.К., Гехт А.Б., Лебедева Н.Н.</i> Инвазивная регистрация фокальных потенциалов у пациентов с эпилепсией при наблюдении, представлении и выполнении движений	5	649
<i>Кичигина В.Ф.</i> Каннабиноиды, эндоканнабиноидная система и когнитивные функции: враги или друзья?	1	3
<i>Корнеева Е.В., Александров Л.И., Голубева Т.Б.</i> Тревожное поведение родителей в период формирования оборонительной реакции у потомства оказывает влияние на параметры ЭЭГ птенцов мухоловки-пеструшки	3	354
<i>Краснощечкова Е.И., Зыкин П.А., Ткаченко Л.А., Козубенко Е.А., Костин Н.А., Цветков Е.А., Насыров Р.А., Харазова А.Д.</i> Особенности развития коры мозга человека во втором триместре гестации	5	605
<i>Курганский А.В.</i> Оценка управляющих функций у детей 3–6 лет: состояние, проблемы и перспективы	4	468
<i>Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д., Потапов В.В., Потапова Р.К.</i> Комплексное исследование изменения функционального состояния человека при восприятии медиаконтента разной модальности	1	86
<i>Майоров В.И.</i> Модель нейронного механизма инструментализации движений, вызванных стимуляцией двигательной коры	2	202
<i>Майоров В.И.</i> Модель формирования карты на основе ассоциации клеток направления и места	5	583
<i>Майорова Л.А., Петрова М.В., Пряников И.В., Гречко А.В.</i> Хронические нарушения сознания: диагностика и прогноз	2	213
<i>Меркульева Н.С.</i> Проводящие каналы зрительной системы. Третий канал	6	785

<i>Никитин Е.С., Балабан П.М.</i> Разнообразие и функциональные особенности кальций-зависимых калиевых каналов, определяющие их роль в пластичности нейронов головного мозга	2	237
<i>Ордян Н.Э., Малышева О.В., Холова Г.И., Акулова В.К., Пивина С.Г.</i> Зависимое от пола влияние стресса самцов крыс на память и экспрессию гена инсулиноподобного фактора роста 2 в мозге потомков	3	387
<i>Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Зайченко М.И., Григорьян Г.А.</i> Влияние социальной изоляции и обогащенной среды на тревожно-депрессивное поведение крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса	5	690
<i>Перепелкина О.В., Огиенко Н.А., Сулейманова А.Д., Полетаева И.И.</i> Стресс иммобилизации и поведение мышей с разным весом мозга	1	104
<i>Прошина Е.А., Бочаров А.В., Савостьянов А.Н., Князев Г.Г.</i> Исследование полиморфизма 5-HTTLPR гена транспортера серотонина (обзор литературы)	6	803
<i>Путилов А.А.</i> Камо грядеши, хронопсихология?	2	244
<i>Решетникова В.В., Боброва Е.В., Вершинина Е.А., Гришин А.А., Фролов А.А., Герасименко Ю.П.</i> Зависимость успешности воображения движений правой и левой руки от личностных характеристик пользователей	6	820
<i>Рожков В.П., Трифонов М.И., Сороко С.И.</i> Отражение процесса созревания ЦНС у детей и подростков Северного региона РФ в динамике интегральных параметров ЭЭГ	4	529
<i>Семенов Д.Г., Беляков А.В.</i> BDNF и старческое угнетение когнитивных функций	4	453
<i>Семенова О.Г., Вьюшина А.В., Притворова А.В., Ракицкая В.В., Ордян Н.Э.</i> Влияние даларгина на изменение тревожности у крыс с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения в модели ПТСР	5	680
<i>Силькис И.Г.</i> Участие ядер гипоталамуса в формировании ассоциаций “объект–место” на нейронах поля CA2 гиппокампа (гипотетический механизм)	2	147
<i>Степаничев М.Ю., Недогреева О.А., Климанова М.А., Моисеева Ю.В., Онуфриев М.В., Лазарева Н.А., Гуляева Н.В.</i> Хронический стресс, вызванный содержанием в условиях дефицита гнездового материала в раннем постнатальном периоде, оказывает влияние на поведение и стресс-реактивность самцов крыс	3	370
<i>Стратилев В.А., Ветровой О.В., Ватаева Л.А., Тюлькова Е.И.</i> Ассоциированные с возрастом изменения исследовательской активности в тесте “открытое поле” у крыс, переживших пренатальную гипоксию	3	428

<i>Строганова Т.А., Комаров К.С., Гояева Д.Е., Обухова Т.С., Овсянникова Т.М., Прокофьев А.О., Орехова Е.В.</i> Влияние периодичности и гласности звука на ответы слуховой коры мозга детей	4	563
<i>Сурина Н.М., Николаев Г.М., Полетаева И.И., Федотова И.Б.</i> Поведение крыс двух линий, контрастных по признаку “аудиогенная эпилепсия”	2	279
<i>Сыров Н.В., Васильев А.Н., Соловьева А.А., Каплан А.Я.</i> Влияние зеркальной иллюзии на сенсомоторные ритмы ЭЭГ при произвольном и непроизвольном движении пальцев руки	6	858
<i>Талис В.Л., Латаш М.Л.</i> “Лезвие” времени в неопубликованной рукописи Н.А. Бернштейна	5	720
<i>Темерева Е.Н.</i> Развитие и строение нервной системы у форонид: эволюционная значимость	3	342
<i>Торопова К.А., Ивашкина О.И., Анохин К.В.</i> Посттравматическое стрессовое расстройство: теоретические подходы и пути моделирования на животных	6	735
<i>Цехмистренко Т.А.</i> Морфофункциональный подход в изучении особенностей префронтальной коры у подростков	5	591
<i>Чернюк Д.П., Зорин А.Г., Деревцова К.З., Ефимова Е.В., Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Власова О.Л., Болсуновская М.В., Безпрозванный И.Б.</i> Автоматический анализ данных поведенческого теста “Водный лабиринт Морриса”	1	126
<i>Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А.</i> Фазовая когерентность ритмической активности мозга как показатель различения звуковых стимулов в oddball-парадигме	6	830
<i>Шилов М.О., Левкович К.М., Мартынова О.В., Украинцева Ю.В.</i> Влияние инерции дневного сна на распознавание трудноразличимых звуков	1	72
<i>Шишелова А.Ю., Раевский В.В.</i> Влияние ранней социальной изоляции на двигательную активность и способность к обучению в зрелом возрасте крыс WAG/RIJ	3	359
<i>Шмуклер Ю.Б., Алешина Н.М., Мальченко Л.А., Никишин Д.А.</i> Серотониновая система в оогенезе млекопитающих	3	306
<i>Яковлева О.В., Богатова К.С., Скрипникова В.В., Ситдикова Г.Ф.</i> Влияние умеренного хронического стресса самок крыс до и во время беременности на сенсомоторное развитие, уровень тревожности и когнитивные функции потомства	3	400