

СОДЕРЖАНИЕ

Том 71, номер 2, 2021

Обзоры и теоретические статьи

Участие ядер гипоталамуса в формировании ассоциаций “объект–место” на нейронах поля CA2 гиппокампа (гипотетический механизм)

И. Г. Силькис 147

Роль стриатума в организации произвольного движения

Н. Ю. Ивлиева 164

Память: аксиоматика и факты

Ю. И. Аршавский 184

Модель нейронного механизма инструментализации движений, вызванных стимуляцией двигательной коры

В. И. Майоров 202

Хронические нарушения сознания: диагностика и прогноз

Л. А. Майорова, М. В. Петрова, И. В. Пряников, А. В. Гречко 213

Разнообразие и функциональные особенности кальций-зависимых калиевых каналов, определяющие их роль в пластичности нейронов головного мозга

Е. С. Никитин, П. М. Балабан 237

Камо грядеши, хронопсихология?

А. А. Путилов 244

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

ЭЭГ-корреляты имплицитного восприятия эмоциональной окраски предложений и личностных особенностей регуляции эмоций

*А. В. Бочаров, А. Н. Савостьянов, С. С. Таможников,
А. Е. Сапрыгин, Е. А. Меркулова, Е. А. Прошина,
Г. Г. Князев* 270

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

Поведение крыс двух линий, контрастных по признаку “аудиогенная эпилепсия”

Н. М. Сурина, Г. М. Николаев, И. И. Полетаева, И. Б. Федотова 279

Оксид азота необходим для лабилизации (дестабилизации) обстановочной памяти у крыс

А. Х. Винарская, А. Б. Зюзина, П. М. Балабан 286

Contents

Vol. 71, No. 2, 2021

Reviews and theoretical articles

Involvement of hypothalamic nuclei in the generation of object-place associations on neurons of the hippocampal CA2 field (a hypothetical mechanism) <i>I. G. Silkis</i>	147
The role of striatum in voluntary movement organization <i>N. Yu. Ivlieva</i>	164
Memory: axioms and facts <i>Y. I. Arshavsky</i>	184
A model of the neuronal mechanism of the instrumentalization of movements caused by stimulation of the motor cortex <i>V. I. Maiorov</i>	202
Disorders of consciousness: diagnosis and prognostication <i>L. A. Mayorova, M. V. Petrova, I. V. Pryanikov, A. V. Grechko</i>	213
Diversity and functional features of calcium-dependent potassium channels as determinants of their role in plasticity of central neurons <i>E. S. Nikitin, P. M. Balaban</i>	237
Quō vādis, chronopsychology? <i>A. A. Putilov</i>	244

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

EEG correlations of implicit perception of sentences emotional coloring with strategies of reappraisal and suppression of emotions <i>A. V. Bocharov, A. N. Savostyanov, S. S. Tamozhnikov, A. E. Saprygin, E. A. Merkulova, E. A. Proshina, G. G. Knyazev</i>	270
---	-----

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

Behavior of rats from two strains contrasting by “audiogenic epilepsy” trait <i>N. M. Surina, G. M. Nikolaev, I. I. Poletaeva, I. B. Fedotova</i>	279
Nitric oxide is necessary for labilization (destabilization) of contextual fear memory in rats <i>A. Kh. Vinaruskaya, A. B. Zuzina, P. M. Balaban</i>	286

УДК 612.822.3

УЧАСТИЕ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА В ФОРМИРОВАНИИ АССОЦИАЦИЙ “ОБЪЕКТ–МЕСТО” НА НЕЙРОНАХ ПОЛЯ CA2 ГИППОКАМПА (ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ)

© 2021 г. И. Г. Силькис*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

**e-mail: isa-silkis@mail.ru*

Поступила в редакцию 31.05.2020 г.

После доработки 29.11.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Предложен возможный механизм формирования отображений ассоциаций “объект–место” на нейронах гиппокампа, базирующийся на пластических перестройках эффективности синаптической передачи, которые зависят от нейромодуляторов, синтезируемых в нейронах различных ядер гипоталамуса, проецирующихся в поле CA2 гиппокампа. Афферентный вход из супрамамиллярного ядра в поле CA2 способствует формированию отображений ассоциаций на нейронах полей CA2 и CA1, поскольку облегчает индукцию длительной потенциации эффективности передачи в пути CA2–CA1 и суммацию возбуждения, поступающего из полей CA3 и CA2 в поле CA1. В отображения ассоциаций “объект–место” в поле CA2 включена информация о запахах, поступающая в поле CA2 из обонятельной луковицы через паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса. Нейроны этих ядер синтезируют вазопрессин и окситоцин, которые облегчают индукцию длительной потенциации синаптических входов к пирамидным нейронам поля CA2, что способствует формированию отображений ассоциаций “объект–место” на этих нейронах и на их клетках-мишенях в поле CA1, связанном с префронтальной корой через таламическое ядро *reuniens*. По мере продвижения сигналов из зубчатой извилины через поля CA3 и CA2 в поле CA1 на нейронах этих областей формируются усложняющиеся отображения ассоциаций “объект–место”. Уникальность связей поля CA2 позволяет ему вносить существенный вклад в кодирование и запоминание не только контекстуальной, но и социальной информации. Следствия предлагаемого механизма согласуются с известными результатами экспериментальных исследований. Понимание механизмов гиппокамп-зависимой памяти может быть полезным при направленном поиске препаратов для ослабления тех симптомов болезней Паркинсона и Альцгеймера, которые вызваны атрофией пирамидных нейронов в поле CA2.

Ключевые слова: поле CA2 гиппокампа, ядра гипоталамуса, синаптическая пластичность, ассоциации “объект–место”

DOI: 10.31857/S0044467721020106

Список сокращений: ГК – гранулярная клетка; ДП – длительная потенция; ЗИ – зубчатая извилина; ПН – пирамидный нейрон; СМЯ – супрамамиллярное ядро гипоталамуса; ЭК – энторинальная кора

Общепринято, что гиппокампальная информация играет важную роль в обработке информации об объекте (его местоположении и физических свойствах) и в формировании эпизодической памяти (т.е. хранения и извлечения из памяти информации об эпизо-

де). Это мнение базируется на результатах нейробиологических исследований, которые показали, что гиппокамп критически вовлечен в быстрое кодирование ассоциаций между элементами и их расположением в определенном контексте (т.е. ассоциаций “объект–место”); в кодирование эпизодов как последовательности событий и включение эпизодов в систему поддержания памяти (Eldridge et al., 2005, Nadel, Moscovitch, 1998). Гиппокамп участвует не только в запоминании эпи-

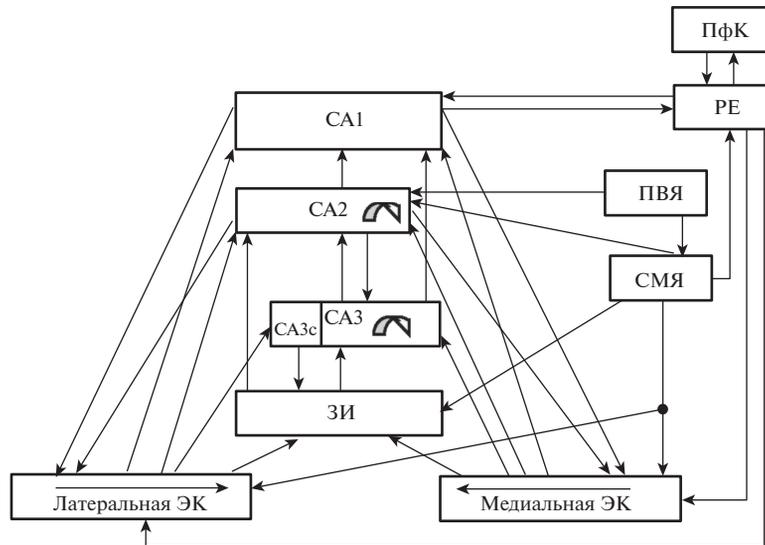


Рис. 1. Схема передачи сигналов через гиппокампальную формацию. ЭК – энторинальная кора; ЗИ – зубчатая извилина; CA3, CA2, CA1 – поля гиппокампа; ПфК – префронтальная кора; РЕ – таламическое ядро *reuniens*; СМЯ и ПВЯ – супрамамиллярное и паравентрикулярное ядра гипоталамуса. Стрелки – возбуждающие связи между структурами.

Fig. 1. A scheme of signal transmission through the hippocampal formation. ЭК – entorhinal cortex; ЗИ – dentate gyrus; CA3, CA2, CA1 – hippocampal fields; ПфК – prefrontal cortex; РЕ – thalamic nucleus *reuniens*; СМЯ and ПВЯ – supramammillary and paraventricular nuclei of the hypothalamus. Arrows – excitatory connections between structures.

зодов, но и в их воспроизведении (Nadel, Moscovitch, 1998). Благодаря взаимодействию гиппокампа с корой воспоминание является сложным процессом, а не просто извлечением запомненной в коре семантической информации. С точки зрения предложенного ранее механизма участия гиппокампа в обработке информации, в активности нейронов этой структуры формируется отображение эпизода в целом, тогда как в каждой из областей новой коры обрабатывается и хранится информация, специфичная для этой области (Силькис, 2011). Новая кора выполняет часть тех функций, которые до ее образования реализовывались в гиппокампе (архикортексе). Вследствие отсутствия связей между гиппокампом и новой корой это взаимодействие осуществляется через таламическое ядро *reuniens*, которое реципрочно связано и с нейронами поля CA1 гиппокампа, и с медиальной префронтальной корой (McKenna, Vertes, 2004) (рис. 1). Современные исследования показали, что ядро *reuniens* вносит вклад в обучение, укрепление памяти и гибкость поведения (Barker, Warburton, 2015; Cassel et al., 2013). Формирование и хранение отображений ассоциаций “объект–место” в активности нейронов гиппокампа базируется на пла-

стических перестройках эффективности синаптической передачи между нейронами разных частей гиппокампа, которые являются звеньями классического трисинаптического пути (Силькис, 2009; Силькис, 2011). Этот путь начинается в энторинальной коре (ЭК), из которой сигналы по перфорантным волокнам поступают в зубчатую извилину (ЗИ), затем по мшистым волокнам сигналы от гранулярных клеток зубчатой извилины (ГК) поступают в поле CA3, а из него по коллатералям Шаффера в поле CA1. Из поля CA1 активность передается в другие структуры, а также возвращается в ЭК (рис. 1).

В последние годы усилилось внимание к исследованию вклада гиппокампального поля CA2 в обработку информации и формирование следов памяти (Piskorowski, Chevaleyre, 2018). Поле CA2 обладает уникальными свойствами, которые позволяют ему участвовать в кодировании контекстуальной и социальной информации. Память социального узнавания играет важную роль в выживании разных видов, поскольку позволяет правильно идентифицировать сородичей, партнеров и потенциальных врагов и понимать намерения других (Chiang et al., 2018). Без социальной памяти последующие встречи лишены ка-

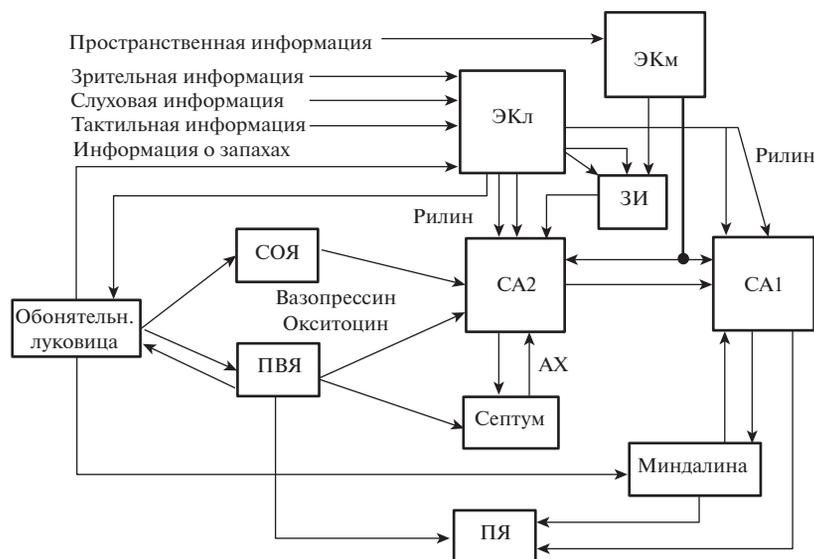


Рис. 2. Схема поступления разномодальной информации, включая информацию о запахах, в нейронную сеть гиппокампа. ЭКл и ЭКм – латеральная и медиальная части энторинальной коры; СОЯ – супраоптическое ядро гипоталамуса; ПЯ – прилежащее ядро (вентральный стриатум). АХ – ацетилхолин. Открытые стрелки, нейромодуляторные входы. Остальные обозначения как на рис. 1.

Fig. 2. A scheme of the receipt of multimodal information, including information about odors, into the neural network of the hippocampus. ЭКл and ЭКм – lateral and medial parts of the entorhinal cortex; СОЯ – supraoptic nucleus of the hypothalamus; ПЯ – nucleus accumbens (ventral striatum). АХ – acetylcholine. Open arrows, neuromodulatory inputs. Other abbreviations are as in the Fig. 1.

кой-либо исторической информации (Smith et al., 2016). Современные исследования показали, что в активности нейронов поля СА2 кодируется также пространственная информация в условиях неподвижности (Robert et al., 2018). Кроме того, нейроны поля СА2 контролируют возбудимость нейронов во всей сети гиппокампа (Robert et al., 2018). В отличие от нейронов соседних полей СА3 и СА1, в поле СА2 поступает афферентация из супрамамиллярного ядра гипоталамуса (СМЯ). Кроме того, в поле СА2 из обонятельной луковицы через паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса поступает информация о запахах (Piskorowski, Chevaleyre, 2018) (рис. 2). Нейроны обонятельной луковицы проецируются и в слой II латеральной части ЭК (Leitner et al., 2016), куда поступает также зрительная, слуховая и тактильная информация, тогда как пространственная информация поступает преимущественно в медиальную часть ЭК. Нейроны СМЯ иннервируют также ЗИ и ЭК. Результирующее действие СМЯ на ГК является возбуждающим, хотя в ЗИ нейроны СМЯ иннервируют и тормозные интернейроны (Hashimoto et al., 2018). Если разряды нейронов СМЯ совпадают по времени с сигналами из ЭК, срабатывание ГК воз-

растает. Из этого следует, что СМЯ влияет на обработку сигналов в ЗИ (Hashimoto et al., 2018; Nakanishi et al., 2001). Анализ возможных механизмов влияния СМЯ на активность ГК и пирамидных нейронов (ПН) поля СА2 гиппокампа был проведен в предшествующей работе (Силькис, Маркевич, 2020).

Задачей настоящей работы являлся анализ возможных механизмов влияния различных ядер гипоталамуса на формирование нейронных отображений ассоциаций “объект–место” в поле СА2 гиппокампа, а также в связанном с ним поле СА1, из которого информация об эпизоде через таламическое ядро *reuniens* поступает в префронтальную кору.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОННЫХ ОТОБРАЖЕНИЙ АССОЦИАЦИЙ “ОБЪЕКТ–МЕСТО” В РАЗНЫХ ПОЛЯХ ГИППОКАМПАЛЬНОЙ ФОРМАЦИИ

Современные представления о функциональной роли разных частей гиппокампа в кодировании информации изложены в обзоре (Senzai, 2019). Ранее нами проведен анализ некоторых особенностей формирования отображений ассоциаций “объект–место” на

нейронах ЗИ и полей *CA3* и *CA1* гиппокампа, но не поля *CA2* (Силькис, 2009). Были использованы известные данные о том, что сигналы, несущие информацию о свойствах объекта и его местоположении, двумя потоками поступают в разные слои ЗИ. В самой внешней трети молекулярного слоя оканчиваются волокна из слоя II латеральной ЭК, несущие информацию о физических свойствах объекта, а в средней трети оканчиваются аксоны нейронов слоя II медиальной ЭК, через которую в ЗИ поступает пространственная информация. Эти ГК не возбуждают друг друга. Полагают, что на нейронах ЗИ осуществляется разделение паттернов информации, поступающей из ЭК (Danielson et al., 2017; Goodsmith et al., 2017; Senzai, Buzsáki, 2017). Поскольку пространственная информация поступает в гиппокамп примерно на 20 мс раньше, чем непространственная, в ЗИ и поле *CA3* первоначально обрабатывается только пространственная информация, нами предположено, что ассоциации “объект–место” начинают формироваться в ЗИ позднее, благодаря возвращению возбуждения из поля *CA3c* (Силькис, 2011) (рис. 1). Теоретическое моделирование показало, что возвратное возбуждение, поступающее в ЗИ из поля *CA3c*, может способствовать разделению паттернов в ЗИ (Myers, Scharfman, 2011). Перфорантные волокна из ЭК и мшистые волокна из ЗИ оканчиваются в разных слоях поля *CA3*, причем одно мшистое волокно иннервирует небольшую популяцию ПН (примерно 14) (Acsady et al., 1998). Пачечный разряд одной ГК может вызвать синхронные разряды группы ПН поля *CA3*, аксонные окончания которых образуют разветвленную ауто-ассоциативную сеть (Mishra et al., 2016; Senzai, Buzsáki, 2017). Полагают, что за счет функционирования этой сети нейроны областей *CA3a* и *CA3b* участвуют в кодировании пространственной информации, которая включает ассоциации (Kesner, 2007).

Первоначально формирование отображений ассоциаций “объект–место” происходит на ГК. Затем информация об ассоциациях по мшистым волокнам передается в поле *CA3*, где на нее накладывается информация, поступающая из ЭК. Благодаря этому на ПН поля *CA3* формируются отображения более сложных ассоциаций “объект–место”. В этом процессе важным является усиление активности ГК вследствие индукции НМДА-зависимой длительной потенциации (ДП) эф-

фективности возбудительных входов к ГК, что способствует разделению контекстных паттернов (McHugh et al., 2007). У генно-модифицированных мышей с отсутствием этих рецепторов способность разделять два сходных контекста была нарушена и была снижена контекст-зависимая модуляция срабатывания ПН поля *CA3*, когда животных перемещали из одного окружения в другое (McHugh et al., 2007).

Сигналы от ПН поля *CA3*, на которых сформировались отображения усложненных отображений ассоциаций “объект–место”, передаются в поле *CA1*. В дорзальной части поля *CA1* на отображения ассоциаций накладывается поступающая из латеральной ЭК непространственная информация, тогда как в вентральной части поля *CA1* на отображения ассоциаций накладывается поступающая из медиальной ЭК пространственная информация. В результате на ПН поля *CA1* формируются нейронные отображения ассоциаций “объект–место” еще более высокого порядка (Силькис, 2011). Как отмечено во введении, для запоминания эпизодической информации важно взаимодействие гиппокампа с новой корой и парагиппокампальными областями коры (Eichenbaum, 2004). Каждая из этих областей вносит свой уникальный вклад в процессы памяти. Коровые области высшего порядка обеспечивают обработку сенсорной, моторной и когнитивной информации. Парагиппокампальная область, включающая ЭК, способствует конвергенции этой информации и поддержанию нейронных отображений информации в коре, а в активности нейронов гиппокампа кодируются и связываются вместе составляющие эпизода (Eichenbaum, 2004). Такая иерархическая обработка информации позволяет избежать комбинаторного взрыва и обеспечивает хранение (запоминание) и извлечение из памяти накапливаемых в течение жизни ассоциаций на ограниченном числе нейронов. Если бы при передаче информации происходило комбинированное связывание сенсорных признаков, то увеличение их количества вызывало бы быстрый рост числа возможных комбинаций, так что для отображения нарастающего числа ассоциаций “объект–место” необходимо было бы экспоненциальное увеличение числа нейронов.

В отличие от полей *CA3* и *CA1*, в которые поступает зрительная, слуховая и тактильная информация об объекте, в поле *CA2* из обоня-

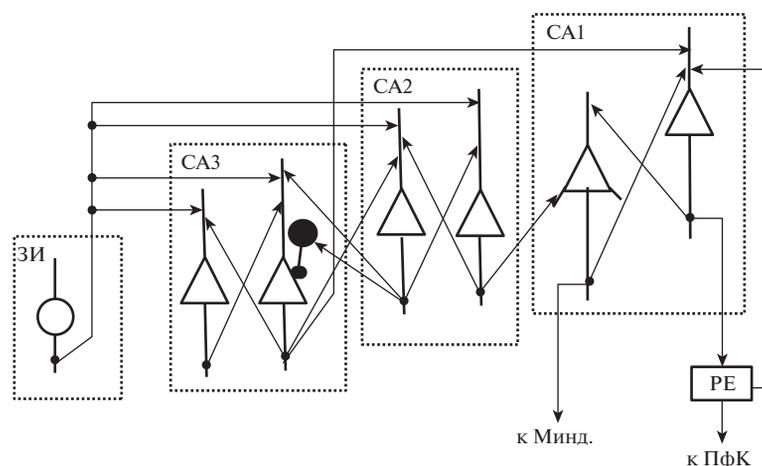


Рис. 3. Схема передачи сигналов из зубчатой извилины через поля CA2 и CA3 в поле CA1. Минд. — миндалина. Незакрашенные треугольники и большие кружки — возбуждательные нейроны; большой черный кружок — ГАМКергический нейрон; линия, оканчивающаяся маленьким черным кружком — тормозный вход. Остальные обозначения как на рис. 1.

Fig. 3. A scheme of signal transmission from the dentate gyrus through the CA2 and CA3 fields into the CA1 field. Минд. — amygdala. Open triangles and large circles — excitatory neurons; big black circle — GABAergic neuron; a line ending with a small black circle — inhibitory input. Other abbreviations are as in the Fig. 1.

тельной луковицы через паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса поступает также информация о запахах (Piskorowski, Chevaleyre, 2018) (рис. 2). Кроме того, нейроны обонятельной луковицы проецируются в слой II латеральной ЭК (рис. 2), где иннервируют нейроны, содержащие рилин и кальбиндин. Первые проецируются в гиппокамп, а вторые — в обонятельную область коры (Leitner et al., 2016). Благодаря наличию входа из обонятельной луковицы, информация о запахах может включаться в нейронные отображения ассоциаций “объект–место” в поле CA2 и затем переноситься в поле CA1.

Как отмечено во введении, информация об ассоциациях “объект–место” передается из гиппокампа в префронтальную кору через таламическое ядро *reuniens*, нейроны которого реципрокно связаны с нейронами как поля CA1, так и префронтальной коры (McKenna, Vertes, 2004) (рис. 1, 3). Возбудительный вход из ядра *reuniens* в поле CA1 является сильным. Его стимуляция приводит к индукции ДП на входе ядро *reuniens* — поле CA1 (Cassel, Pereira de Vasconcelos, 2015), а стимуляция в тетраритме входа из медиальной ЭК в поле CA1 способствовала индукции гетеросинаптической ДП на входе ядро *reuniens* — поле CA1 (Vu et al., 2020). По-видимому, этому эффекту способствует конвергенция аксонных окончаний нейронов ядра *reuniens* и ЭК на одних и

тех же участках дендритного дерева ПН поля CA1 (Dolleman-van der Weel et al., 2017). По мнению авторов работы (Barker, Warburton, 2018), ядро *reuniens* активно влияет на процесс обработки информации во время формирования памяти об ассоциациях “объект–место”. Это заключение базируется на данных о том, что повреждение ядра *reuniens* значительно ухудшало долговременную память, необходимую для распознавания предмета в определенном локусе пространства, тогда как память на распознавание только предмета или только локуса сохранялась (Barker, Warburton, 2018).

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СВЯЗЕЙ ПОЛЯ CA2 С НЕЙРОНАМИ ДРУГИХ ЧАСТЕЙ ГИППОКАМПА И С ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРОЙ

Поскольку поле CA2 участвует в продвижении информации об ассоциациях “объект–место” через гиппокамп (рис. 3), важно учитывать особенности связей этого поля с соседними полями CA1 и CA3, а также другими структурами. В поле CA2 оканчиваются перфорантные волокна из слоя II ЭК, коллатерали Шаффера из поля CA3, а также аксонные коллатерали нейронов гипоталамических ядер СМЯ, паравентрикулярного и супраоптического (Benoy et al., 2018; Cui et al., 2013; Piskorowski, Chevaleyre, 2018) (рис. 1 и 2).

Возбуждение из ЭК, поступающее на дистальные дендриты ПН поля *CA2*, является более сильным, по сравнению с сигналами из поля *CA3*, которые поступают на проксимальные дендриты, так что в синапсах ЭК-*CA2* может индуцироваться НМДА-зависимая ДП (Chevalleyre, Siegelbaum, 2010). Несмотря на то что перфорантные волокна оканчиваются на сходных участках дендритного дерева ПН полей *CA2* и *CA1* (Piskorowski, Chevalleyre, 2012), вход ЭК-*CA2* является более эффективным, так как перфорантные волокна образуют на дендритах ПН поля *CA2* в 3 раза больше контактов, чем на дендритах ПН поля *CA1* (Srinivas et al., 2017). При стимуляции перфорантных волокон регистрируемый в нейронах поля *CA2* ВПСП был в 5–6 раз больше по амплитуде, чем в поле *CA1*. Кроме того, в поле *CA2*, но не в поле *CA1*, могли наблюдаться разряды ПН (Srinivas et al., 2017). Пирамидные нейроны поля *CA2*, как и поля *CA1*, посылают проекции обратно в глубокие слои ЭК (Rowland et al., 2013) (рис. 1). Благодаря этому сигналы от отображений ассоциаций “объект–место” из полей *CA2* и *CA1* могут влиять на активность нейронов ЭК и способствовать циркуляции этой информации в сети, связывающей ЭК с гиппокампом (рис. 1).

Наличие взаимодействий между ПН поля *CA2* (Shinohara et al., 2012) может способствовать формированию и сохранению в поле *CA2* аттракторных состояний, отображающих ассоциации “объект–место”, аналогично тому, как это происходит за счет рекуррентных связей в поле *CA3*. Аксонные коллатерали ПН поля *CA2* широко ветвятся и в поле *CA3* (Mercer et al., 2007), причем возбуждение поступает не только на ПН, но и на входные тормозные интернейроны. Показано, что результирующее действие со стороны поля *CA2* на ПН поля *CA3* может быть ингибирующим (Voehlinger et al., 2017). Авторы указанной работы полагают, что торможение со стороны поля *CA2* способствует поддержанию физиологического уровня возбуждения ПН поля *CA3* и улучшению отображений полей места. Когда активность нейронов поля *CA2* блокировали, активность ПН поля *CA3*, отображающая поля места, существенно увеличивалась (Voehlinger et al., 2017), что должно ухудшать точность отображения полей места. В свою очередь, афферентное торможение со стороны поля *CA3* при определенных условиях может препятствовать появлению возбуждательных реакций у ПН поля *CA2* (Chevalleyre, Siegel-

baum, 2010; Nasrallah et al., 2015). Однако активность ПН в поле *CA2* контролируется сетью тормозных интернейронов (Robert et al., 2018). Поскольку тормозные интернейроны слоя ориенс поля *CA2* иннервируют другие тормозные интернейроны этого поля, мишенями которых являются ПН, может происходить растормаживание. Из анализа, проведенного в работе (Силькис, Маркевич, 2020), следует, что вход из СМЯ в поле *CA2* может способствовать растормаживанию ПН этого поля.

Отмечено, что организация проекций *CA2-CA1* отличается от проекций *CA3-CA1* (Dudek et al., 2016) и что эффективность синаптической связи *CA2-CA1* велика (Chevalleyre, Siegelbaum, 2010). Аксонные ветвления ПН поля *CA2* образуют примерно 20% всех контактов на базальных дендритах того ряда ПН поля *CA1*, который расположен ближе к слою ориенс. Эти ПН проецируются в миндалину и прилежащее ядро (вентральный стриатум), т.е. в лимбические структуры (рис. 2, 3). Полагают, что благодаря этому они участвуют в кодировании информации, связанной с эмоциями и социальным поведением (Lee et al., 2014; Okuyama et al., 2016). Базолатеральное ядро миндалины, в свою очередь, влияет на активность нейронов поля *CA2*, но это влияние является опосредованным, так как нейроны миндалины не проецируются в поле *CA2* (см. (Piskorowski, Chevalleyre, 2018)). С одной стороны, показано, что активация нейронов базолатерального ядра миндалины приводит к увеличению активности тормозных интернейронов в слое ориенс полей *CA2* и *CA3*, но не в поле *CA1* (Gisabella et al., 2009). С другой стороны, введение антагониста ГАМКа-рецепторов пикротоксина в базолатеральную миндалину (что имитирует изменения, характерные для шизофрении) приводило к значительному уменьшению тормозного тока в ПН поля *CA2* (Berretta, Venes, 2006). Такое уменьшение тормозного тока может являться следствием растормаживания и должно приводить к увеличению активности ПН поля *CA2*. Не исключено, что в отсутствие патологий влияние со стороны миндалины препятствует усилению растормаживания ПН и увеличению их активности. Это может снижать чрезмерную эмоциональную окраску нейронных отображений ассоциаций “объект–место”, формируемых на ПН поля *CA2*.

ВКЛАД ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА
В ФОРМИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫХ
ОТОБРАЖЕНИЙ АССОЦИАЦИЙ
“ОБЪЕКТ–МЕСТО” В ГИППОКАМПЕ

Поскольку нейроны СМЯ иннервируют ЗИ и поле CA2 гиппокампа, это ядро гипоталамуса должно вносить определенный вклад в активность нейронов указанных частей гиппокампа и формирование отображений ассоциаций “объект–место”. Примечательно, что одна группа нейронов СМЯ проецируется преимущественно в поле CA2, а другая – в ЗИ, и очень редко (2.7%) один и тот же нейрон СМЯ иннервирует обе области (Chen et al., 2020). При этом большинство клеток СМЯ, проецирующихся в ЗИ, экспрессируют и глутамат, и ГАМК, тогда как большинство клеток СМЯ, проецирующихся в поле CA2, экспрессируют только глутамат (Chen et al., 2020). Из этих данных следует, что СМЯ различным образом влияет на ЗИ и поле CA2. С учетом известных данных о функциональной организации возбуждающих и тормозных взаимодействий в нейронной сети, включающей СМЯ, гиппокамп, перегородку и ЭК, в предшествующей работе был проведен анализ возможных механизмов влияния СМЯ на прохождение сигналов через гиппокампальную формацию (Силькис, Маркевич, 2020). Из этого анализа следует, что одновременная активация СМЯ и ЭК, а также растормаживание могут способствовать индукции ДП на перфорантных входах к ГК и к ПН поля CA2. При поступлении сигналов из ЭК нейроны ЗИ и поля CA2 активируются практически одновременно (Bartasaghi et al., 2006). Благодаря ассоциативности вход из СМЯ может способствовать индукции ДП не только в синапсах ЭК-CA2 и CA3-CA2, но и в синапсах ЗИ-CA2 (Dasgupta et al., 2017). Поскольку глутаматергический вход из СМЯ способствует индукции ДП эффективности входов к ПН поля CA2 как из ЭК, так и из поля CA3, это приводит к увеличению активности нейронов поля CA2 и их возбуждающего действия на ПН поля CA1 (Chevalere, Siegelbaum, 2010). Авторы указанной работы пришли к заключению, что цепь ЭК-CA2-CA1 играет важную роль в гиппокамп-зависимой памяти. Когда вход из поля CA2 в поле CA1 активен, усиливается связь CA3-CA1 (Nasrallah et al., 2019). Таким образом, глутаматергический вход из СМЯ в гиппокамп облегчает прохождение сигналов через все его поля.

Для клеток СМЯ, проецирующихся в ЗИ, не выявлено значимых статистических различий по количеству входов к ним из разных областей мозга (Chen et al., 2020). Однако у клеток СМЯ, проецирующихся в поле CA2, было значительно больше входов из областей, связанных с социальными событиями, в частности, из паравентрикулярного ядра гипоталамуса (Resendez et al., 2020) и медиальной преоптической зоны гипоталамуса (которая связана с родительским поведением) (Wu et al., 2014). Полагают, что эти входы позволяют нейронам СМЯ интегрировать социально значимую информацию в контекст и модулировать процессы запоминания (Chen et al., 2020). В указанной работе отмечено, что СМЯ является уникальным в том, что оно реагирует на широкий спектр новых стимулов. На трансгенных мышах показано, что нейроны СМЯ, которые проецируются в ЗИ, активируются при появлении нового контекста, тогда как нейроны СМЯ, проецирующиеся в поле CA2, активируются при неожиданном изменении социального окружения. Показано, что поступление информации о новизне в эти структуры влияет на контекстную или социальную гиппокамп-зависимую память (Chen et al., 2020).

Кроме того, нейроны СМЯ моносинаптически иннервируют таламическое ядро *reuniens* (Vertes, 1992) (рис. 1). Полагают, что СМЯ участвует в усилении входов из ЭК в ЗИ, а ядро *reuniens* – в усилении входов из поля CA3 и ЭК в поле CA1, и что это усиление способствует передаче информации, ее кодированию и, возможно, запоминанию (Vertes, 2015). Благодаря особенностям организации эфферентных проекций, СМЯ может влиять на формирование нейронных отображений ассоциаций “объект–место” в поле CA1 как за счет возбуждения нейронов ЗИ и поля CA2, так и через таламическое ядро *reuniens*. Поскольку ядро *reuniens* иннервирует не только поле CA1, но и ЭК (Dolleman-van der Weel, Witter, 1996), оно может участвовать в формировании усложненных отображений ассоциаций “объект–место” во всех полях гиппокампа, а также способствовать циркуляции возбуждения в цепи ЭК-гиппокамп. Полагают, что благодаря связям с медиальной префронтальной корой, а также наличию входов из периринальной коры, миндалины и других структур, ядро *reuniens* играет критически важную роль в передаче к нейронам поля CA1 и префронтальной коры лимбической ин-

формации (эмоциональной и когнитивной) (McKenna, Vertes, 2004; Vertes, 2006).

Как отмечено ранее, индукция ДП эффективности синаптической передачи между нейронами разных частей гиппокампа способствует облегчению прохождения сигналов через гиппокамп и формированию в каждой из его частей нейронных отображений ассоциаций “объект–место” (Силькис, 2009). В предшествующих работах был проведен анализ влияний таких нейромодуляторов, как серотонин, норадреналин, ацетилхолин, кортизол, дофамин, на эффективность синаптической передачи в гиппокампе (Силькис, 2008). Также на эффективность передачи влияет нейропептид орексин, который выделяется из аксонных терминалей небольшой группы нейронов латерального гипоталамуса в состоянии бодрствования. Орексин может облегчить индукцию ДП синаптической передачи в гиппокампе, воздействуя на чувствительные к нему постсинаптические рецепторы, которые располагаются на нейронах ЗИ и поля CA1 (Силькис, 2012).

Знак модификации эффективности возбужденных и тормозных синаптических входов к нейронам разных полей гиппокампа (т.е. индукция ДП или длительной депрессии) можно определить с помощью сформулированных ранее унифицированных правил модуляции (Силькис, 2002). Направленность изменений зависит от типов постсинаптических рецепторов, чувствительных к каждому из нейромодуляторов, и от концентрации последних (Силькис, 2008). Результаты применения этих правил модуляции согласуются с известными данными экспериментальных исследований влияний различных нейромодуляторов на синаптическую пластичность в гиппокампе. Поскольку на клетках поля CA2 высокая плотность рецепторов, чувствительных ко многим нейромодуляторам (Benoy et al., 2018; Chevaleyre, Piskorowski, 2016; Dudek et al. 2016), они должны влиять на эффективность синаптических входов к ПН этого поля и, следовательно, на формирование отображений ассоциаций “объект–место”. Нейромодуляторы могут влиять и на активность синаптических входов к нейронам ядра *reuniens*, куда из туберальной части гипоталамуса поступает орексин (Peuron et al., 1998). Поскольку для запоминания информации требовался синтез белков в ядре *reuniens*, было предположено, что это ядро является не просто релейным, а участвует в запомина-

нии, так как облегчает взаимодействия между гиппокампом и медиальной префронтальной корой (Barker, Warburton, 2018).

ОСОБЕННОСТИ УЧАСТИЯ ПОЛЯ CA2 В ФОРМИРОВАНИИ АССОЦИАЦИЙ “ОБЪЕКТ–МЕСТО” И В СОЦИАЛЬНОЙ ПАМЯТИ

Информация о запахах может поступать из обонятельной луковицы в латеральную ЭК, а из нее – в разные части гиппокампа (рис. 2). Те нейроны латеральной ЭК, в которых синтезируется рилин, значительно лучше реагируют на определенные запахи и лучше вовлечены в их различение, чем остальные нейроны (Leitner et al., 2016). Рилин воздействует на рецепторы *ApoER2*, которые располагаются на постсинаптической мембране и образуют комплексы с НМДА-рецепторами. Потенцирующее действие рилина на эффективность возбуждательной передачи проявлялось в увеличении тока через НМДА- и АМПА-рецепторы на нейронах гиппокампа (Rogers, Weeber, 2008). Отмечено, что хотя нейроны, иммунореактивные к рилину, имеются во всех полях CA гиппокампа, их плотность наибольшая в пирамидном и радиальном слоях поля CA2 (Botcher et al., 2014). Показано на взрослых мышцах, что при классическом обусловливании рилин увеличивает выраженность ДП в гиппокампе (Pujadas et al., 2010). Следует отметить, что содержащие рилин нейроны латеральной ЭК иннервируют также ГК, на которых имеются рецепторы типа *ApoER2* (Deller et al., 1999; Drakew, 2002). Поэтому не исключено, что выделение рилина способствует индукции ДП и в синапсах ЭК-ГК, а вследствие увеличения активности ГК усилится их влияние на вышележащие поля гиппокампа. Из вышеизложенного следует, что участие латеральной ЭК может способствовать включению информации о запахах в нейронные отображения ассоциаций “объект–место” в разных частях гиппокампа.

Имеются экспериментальные свидетельства того, что в иннервирующем поле CA2 нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса синтезируются аргинин-вазопрессин и окситоцин, которые, как полагают, играют ключевую роль в социальной памяти (Piskorowski, Chevaleyre, 2018). При этом отмечено, что экспрессирующие окситоцин нейроны различным образом реагируют на социальные и несоциальные сти-

мулы (Resendez et al., 2020). Нейроны паравентрикулярного и супраоптического ядер иннервируют также миндалину, которая реципрокно связана с полем *CA1* (рис. 2). Входы из миндалины и поля *CA1* конвергируют на нейронах вентральной части стриатума — прилежащего ядра (рис. 2), являющегося частью лимбической цепи (см. (Piskorowski, Chevaleyre, 2018)). Эта цепь участвует в выборе поведения (Силькис, 2014). Показано, что во время материнства окситоцин влияет на синаптическую передачу в гиппокампе (Tomizawa et al., 2003) и участвует в процессах обучения и памяти (Takahashi et al., 2020). Обзор современных данных о влиянии вазопрессина и окситоцина на функционирование гиппокампа, социальное поведение и когнитивную деятельность представлен в работе (Cilz et al., 2019). Чувствительные к окситоцину рецепторы располагаются во всех полях гиппокампальной формации, но наибольшая их плотность — в поле *CA2* и верхней части поля *CA3* (*CA3a*), где они преимущественно располагаются на глутаматергических нейронах. Поскольку экспрессия окситоциновых рецепторов сильно различается у разных видов, полагают, что это может лежать в основе межвидовых различий в социальном поведении (Cilz et al., 2019). Вазопрессиновые рецепторы также обнаружены во всех частях гиппокампальной формации, причем наибольшая плотность *Avpr1b* — рецепторов — в поле *CA2*, где они располагаются на глутаматергических клетках (Stevenson, Caldwell, 2012). Эти рецепторы имеются также в миндалине, паравентрикулярном ядре гипоталамуса и обонятельной луковице, куда также проецируется паравентрикулярное ядро (Roper et al., 2011; Young et al., 2006) (рис. 2).

Активируемые окситоцином и вазопрессинном рецепторы связаны с *Gq/11*-белками и участвуют в регуляции содержания Ca^{2+} в клетке, а также в активации протеинкиназы *C* (Kii et al., 2018). В согласии с правилами модуляции (Силькис, 2002) показано, что агонист *Avpr1b*-рецепторов, как и окситоцин, способствует индукции ДП эффективности синаптических входов к ПН поля *CA2*, причем эта НМДА-зависимая ДП связана с постсинаптическими процессами и активацией протеинкиназ (Pagani et al., 2015). Отмечено, что эта ДП индуцировалась только в поле *CA2*, но не в поле *CA1* (Lin et al., 2018; Pagani et al., 2015) (по-видимому, из-за малого числа окситоциновых рецепторов в поле *CA1*). Бла-

годаря проекциям из паравентрикулярного и супраоптического ядер в поле *CA2* и облегчению индукции ДП под действием вазопрессина и окситоцина, эти нейромодуляторы, как и рилин, могут способствовать формированию на нейронах данного поля отображений ассоциаций “объект—место”, в которые включена информация о запахах, характерных для определенного локуса пространства и его обитателей в текущий момент времени. Показано, что вход из передней части поля *CA2/CA3* в заднюю часть поля *CA1* играет важную роль в задаче на дискриминацию социальных стимулов и социальное узнавание, тогда как вход из передней части поля *CA2/CA3* в переднюю часть поля *CA1* участвует в дискриминации стимулов, не связанных с социальными событиями (Raam et al., 2017). Эти данные указывают на специализацию в кодировании информации у разных групп нейронов поля *CA2* и связанных с ними нейронов поля *CA1*. Существующие данные указывают на то, что в глубоком слое дорзальной части поля *CA1* (слое *CA1c*), расположенном ближе к полю *CA2*, кодируется пространственная информация, в поле *CA1b* кодируется последовательность событий, а на нейронах вышележащего слоя *CA1a*, расположенного ближе к субикулуму, кодируется непространственная информация (Masurkar et al., 2020). Авторы указанной работы связали такую функциональную специализацию с различной организацией корковых входов к ПН разных слоев поля *CA1*. Показано, что аксоны ПН поля *CA3* оканчиваются на апикальных дендритах того ряда ПН поля *CA1*, который располагается ближе к слою радиатум, тогда как аксонные ветвления ПН поля *CA2* оканчиваются на базальных дендритах того ряда ПН поля *CA1*, который расположен ближе к слою ориенс (Cui et al., 2013; Dudek et al., 2016; Kohara et al., 2014; Shinohara et al., 2012) (рис. 3). Вследствие этого на нейроны разных слоев поля *CA1* поступает информация от разных отображений ассоциаций “объект—место”, сформированных в полях *CA2* и *CA3*. В пользу того, что они отличаются, могут свидетельствовать результаты работ (Alexander et al., 2016; Wintzer et al., 2014), в которых показано, что при изменении контекста в знакомом окружении (замена одного объекта на новый) активный клеточный ансамбль в поле *CA2* существенно меняется, тогда как изменения активности нейронов в полях *CA1* и *CA3* не так значительны. Полага-

ют, что благодаря своим уникальным связям поле *CA2* может играть роль интерфейса между активностью мозга, связанной как с эмоциями, так и с высшими когнитивными функциями (Chevalyere, Piskorowski, 2016), в которых участвует префронтальная кора. Авторы работы (Alexander et al., 2016) постулировали, что в активности нейронов поля *CA2* уже существующее отображение пространства модулируется с учетом социальных и новых стимулов. Предлагаемый в настоящей работе механизм позволяет объяснить, каким образом в активности нейронов поля *CA2* может происходить связывание разных параметров контекста. На основании данных о том, что поля места ПН поля *CA2* в меньшей степени кодируют пространственную информацию, чем нейроны полей *CA1* и *CA3*, и что эти поля места сильнее меняются с течением времени (часы-дни), чем в ответ на изменение контекста, было предположено, что нейронные ансамбли поля *CA2* могут играть важную роль в кодировании течения времени (Mankin et al., 2015).

СВИДЕТЕЛЬСТВА В ПОЛЬЗУ СУЩЕСТВЕННОГО ВКЛАДА ПОЛЯ *CA2* ГИППОКАМПА И ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА В ЭПИЗОДИЧЕСКУЮ И СОЦИАЛЬНУЮ ПАМЯТЬ

Если предлагаемый гипотетический механизм формирования отображений ассоциаций “объект–место” в гиппокампе и, в частности, в поле *CA2* верен, ослабление эффективности синаптической передачи через это поле, а также ослабление спайковой активности ПН поля *CA2* и их связей с полем *CA1* гиппокампа могут ухудшить эпизодическую и социальную память и привести к неврологическим расстройствам. Повреждение ядра *reuniens*, связывающего поле *CA1* с префронтальной корой, также должно привести к нарушениям тех видов памяти, которые связаны с обеими структурами. Нарушить запоминание информации и ее извлечение из памяти может и ослабление растормаживания, которое играет существенную роль в усилении активности ПН поля *CA2*. Поскольку индукция ДП эффективности возбуждающих входов к нейронам поля *CA2* зависит от рилина, вазопрессина и окситоцина, синтезируемых ядрами гипоталамуса, отсутствие входов из этих ядер в гиппокамп или блокирование чувствительных к указанным

веществам рецепторов должны ухудшать эпизодическую и социальную память.

Эти следствия предлагаемого механизма согласуются с известными из литературы результатами экспериментальных исследований. Так, показано, что нарушение функционирования тормозных цепей в поле *CA2* (которые обеспечивают растормаживание (Силькис, Маркевич, 2020)) приводит к специфическим психиатрическим заболеваниям (Botcher et al., 2014). Различные манипуляции с ядром *reuniens*, такие как его повреждение, временная инактивация или оптогенетическая стимуляция, приводят к изменениям когнитивных функций, особенно для задач, выполнение которых чувствительно к повреждениям и гиппокампа, и медиальной префронтальной коры (Cassel, Pereira de Vasconcelos, 2015). В частности, при повреждении ядра *reuniens* нарушалось отображение окружающей среды на нейронах поля *CA1* гиппокампа (Cholvin et al., 2018). Прерывание взаимодействия гиппокампа с медиальной префронтальной корой или временная инактивация ядра *reuniens* при выполнении задач на запоминание ассоциаций “объект–место” препятствовали как кодированию, так и извлечению из памяти этих ассоциаций (Barker, Warburton, 2015; Barker, Warburton, 2018). Примечательно, что повреждение ядра *reuniens* приводило к нарушению отдаленной, но не недавно приобретенной контекстной памяти (Quet et al., 2020). Полагают, что повреждение ядра *reuniens* может нарушить перестройку кортикальных связей, за счет которых поддерживаются удаленные воспоминания (Klein et al., 2019).

На важную роль поля *CA2* в формировании некоторых видов гиппокамп-зависимых форм поведения и социальной памяти указано в работе (Hitti, Siegelbaum et al., 2014). Показано, что для социальной памяти необходимо корректное функционирование обонятельной системы, частью которой является поле *CA2*, в котором формируются и затем могут извлекаться из памяти ассоциации между обонятельными сигналами и социальными взаимодействиями (Stevenson, Caldwell, 2014; Young et al., 2006). Одним из важных свойств нейронов поля *CA2* является участие в социальном узнавании, т.е. в определении знакомых сородичей или особей, не относящихся к данному виду (Tzakis, Holahan, 2019). В пользу участия поля *CA2* в социальном поведении свидетельствуют данные о

том, что прекращение активности нейронов поля *CA2* нарушает распознавание социальной информации (Stevenson, Caldwell, 2014). Память о социальных событиях базируется не только на нейронах дорзальной части поля *CA2*, но и на их клетках-мишенях в вентральной части поля *CA1* (Meira et al., 2018). Показано, что наличие активности в дорзальной части поля *CA2* критично для кодирования, консолидации и извлечения из памяти информации о социальных событиях (Meira et al., 2018).

Имеются данные, свидетельствующие о важности для обучения и запоминания индукции ДП на нейронах гиппокампа, на которых формируются отображения ассоциаций “объект–место”. Так, на генно-модифицированных мышах показано, что усиление эффективности синаптических входов к ПН поля *CA2* приводит к улучшению запоминания новых объектов и более быстрому гиппокамп-зависимому обучению в бассейне Морриса (Lee et al., 2010). На важный вклад веществ, синтезируемых нейронами гипоталамических ядер, в индукцию ДП в гиппокампе, а также в процессы памяти и обучения указывают, в частности, данные о том, что увеличение ДП в поле *CA1* под действием рилина коррелирует с усилением ассоциативного и пространственного обучения и с улучшением запоминания (Rogers et al., 2011). Генно-модифицированные мыши с отсутствием рилиновых рецепторов хуже выполняли задачи на обучение и память (Beffert et al., 2005), и у них была нарушена контекстуальная память (Weeber, 2002). На то, что рилин участвует в процессах, связанных с памятью, и что плотность рилиновых рецепторов наибольшая в пирамидном слое поля *CA2*, указано в работе (Botcher et al., 2014). Таким образом, рилин сильнее всего может влиять на функционирование нейронов в поле *CA2*. На мышах в свободном поведении показано, что если социальные стимулы возбуждают выделяющие окситоцин нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, то улучшается выполнение задач на социальный выбор, тогда как подавление активности указанных нейронов ухудшало типичное социальное предпочтение (Resendez et al., 2020). Введение окситоцина в желудочки мозга не только способствовало индукции ДП, но и улучшало пространственное поведение, тогда как введение антагониста окситоциновых рецепторов этому препятствовало (Tomizawa et al., 2003). У генно-мо-

дифицированных мышей с отсутствием окситоциновых рецепторов в поле *CA2* нарушалась как индукция ДП на входе из ЭК к ПН поля *CA2*, так и долговременная память социального узнавания (Lin et al., 2018). Социальная память существенно улучшалась, если во время запоминания информации оптогенетически стимулировали выделяющие вазопрессин нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (Smith et al., 2016). Этот эффект блокировался в присутствии антагонистов вазопрессинового рецептора в поле *CA2* (Smith et al., 2016). У мышей с отсутствием вазопрессинового рецептора или после использования антагониста этих рецепторов наблюдали слабую социальную агрессию (Pangani et al., 2015). О важной роли вазопрессина в таких видах социального поведения грызунов, как социальная память, социальная мотивация, социальные формы агрессии, свидетельствуют и результаты работы (Stevenson, Caldwell, 2012). В пользу участия СМЯ в процессах запоминания могут служить данные о том, что временная инактивация этого ядра нарушала способность крыс решать задачи, требующие участия рабочей памяти (Aranda et al., 2006). Показано также, что для извлечения из памяти пространственной информации требуется активация глутаматергических проекций из СМЯ в ЗИ (Li et al., 2020).

Следует отметить, что предлагаемый механизм базируется на результатах экспериментов, проведенных на животных (преимущественно на грызунах), поскольку только такие опыты дают возможность на уровне отдельных нейронов выявить корреляцию между изменением эффективности синаптической передачи и обучением или запоминанием. Существующие методы визуализации активности в мозге человека позволяют оценивать степень возбуждения больших групп нейронов, причем с очень низким временным разрешением. С нашей точки зрения, использование результатов экспериментов на животных допустимо, поскольку механизм модуляции эффективности синаптической передачи, базирующийся на внутриклеточных процессах, является унифицированным (Силькис, 2002) и не зависит от того, находятся ли нейроны в мозге человека или животного. Кроме того, строение гиппокампа и организация афферентных входов в эту структуру у человека и грызунов сходны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку поле CA2 играет важную роль в функционировании гиппокампа, повреждение нейронов этого поля или их недостаточная активация могут привести к различным неврологическим нарушениям. Так, обнаружено, что при болезни Паркинсона, в особенности на поздних стадиях заболевания, атрофируется лимбическая система, включая поле CA2 гиппокампа, ЭК, лимбические ядра таламуса и ядра миндалины (Braak et al., 1996). Полагают, что по атрофии клеток в поле CA2 можно дифференцировать различные нейродегенеративные стадии болезни Паркинсона (Pang et al., 2019). Поздние стадии болезни Паркинсона могут совпадать с начинающейся болезнью Альцгеймера, которая характеризуется нарушением когнитивных функций (Braak et al., 1996). При болезни Альцгеймера в гиппокампе также наблюдается атрофия клеток, особенно в полях CA2 и CA1, а также в связанном с ними базолатеральном ядре миндалины (Tang et al., 2016). При болезни Альцгеймера атрофия в полях CA1, CA2 и CA4 больше, чем в контрольной группе пожилых людей (Madusanka et al., 2019). Поскольку клетками-мишенями ПН поля CA2 являются нейроны поля CA1, было предположено, что нарушения контекстуальной памяти при болезнях Паркинсона и Альцгеймера связаны и с изменениями функционирования нейронов поля CA1 (Adamowicz et al., 2017). С точки зрения предлагаемого в настоящей работе механизма, ослабление контекстуальной памяти на поздней стадии болезни Паркинсона и при болезни Альцгеймера в значительной степени может быть связано с тем, что атрофия ПН в поле CA2 препятствует формированию адекватных отображений ассоциаций “объект–место” не только в этом поле, но и в поле CA1, в которое проецируются ПН поля CA2.

Сниженные реакции на социально значимые стимулы связывают с аутизмом (Resendez et al., 2020). Примечательно, что у мышей с аномальным социальным поведением уменьшено число нейронов, выделяющих окситоцин, причем поведение этих мышей можно было улучшить с помощью агонистов окситоциновых рецепторов. (Resendez et al., 2020). Авторы работы (Kubota et al., 1996) высказали предположение, что, поскольку агонисты окситоциновых рецепторов способствуют индукции ДП в гиппокампе, потенциально они могут рассматриваться в качестве веществ,

улучшающих нарушения памяти при болезни Паркинсона. При болезни Альцгеймера нарушение ДП может быть вызвано бета-амилоидами A β 25–35. На срезах гиппокампа показано, что окситоцин препятствует такому нарушению ДП (Takahashi et al., 2020). Полагают, что фармакологическое воздействие с помощью агонистов на вазопрессиновые *Avpr1b*-рецепторы в поле CA2 потенциально может быть полезным для улучшения социальной памяти при разных видах деменции (Smith et al., 2016). Показано, что при патологической бета-амилоидной нагрузке меняется и активность нейронов ядра *reuniens* (Walsh et al., 2020), в результате чего должна ухудшиться связь гиппокампа с префронтальной корой.

С изменениями характера гиппокампальной активности, приводящими к когнитивным и социальным дисфункциям, связывают ряд нейропсихиатрических заболеваний. Так, показано, что при нейропсихиатрических заболеваниях меняется активность нейронов в поле CA2 (Robert et al., 2018). Посмертные исследования поля CA2 у больных шизофренией выявили ряд специфических изменений (Piskorowski et al., 2016). В частности, наблюдались снижение числа тормозных интернейронов и ослабление афферентного торможения, а также изменение свойств ПН поля CA2. В них гораздо тяжелее было вызвать генерацию спайка (Piskorowski et al., 2016). Эти данные указывают на изменения функционирования не только ПН, но и тормозной системы в поле CA2. С помощью функционального магнитного резонанса показано, что при шизофрении и биполярном расстройстве уменьшен объем всех областей CA гиппокампа, причем в разных полях изменения отличались. Например, при шизофрении в левой части полей CA2/CA3 изменения были меньше, чем при биполярном расстройстве (Haukvik et al., 2018).

Таким образом, существующие данные позволяют полагать, что исследование изменений в поле CA2 при нейродегенеративных заболеваниях представляет особый интерес в связи с важной ролью этого поля в когнитивной деятельности, особенно в социальной памяти и в различении объектов (Pang et al., 2019). Поскольку результаты настоящей работы способствуют пониманию механизмов, лежащих в основе участия поля CA2 и всей гиппокампальной формации в процессах памяти, они могут быть полезны для направ-

ленного поиска препаратов, ослабляющих симптомы некоторых нейродегенеративных заболеваний, связанных с аномальным функционированием этой структуры.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 19-515-52001/МНТ п.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Силькис И.Г.* Унифицированный постсинаптический механизм влияния различных нейромодуляторов на модификацию возбуждательных и тормозных входов к нейронам гиппокампа (Гипотеза). *Успехи физиол. наук.* 2002. 33 (1): 40–56.
- Силькис И.Г.* Особенности функционирования гиппокампальной формации при бодрствовании и парадоксальном сне. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2008. 58 (3): 261–275.
- Силькис И.Г.* Участие трисинаптического гиппокампального пути в формировании нейронных отображений ассоциаций “объект–место” (аналитический обзор). *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2009. 59 (6): 645–661.
- Силькис И.Г.* Иерархическая система обработки и хранения данных об ассоциациях “объект–место” в гиппокампе (Гипотеза). *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2011. 61 (1): 645–663.
- Силькис И.Г.* Возможные механизмы влияния орексина на функционирование гиппокампа и пространственное обучение (аналитический обзор). *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2012. 62 (4): 389–400.
- Силькис И.Г.* Механизмы вазитоэзависимого влияния префронтальной коры, гиппокампа и миндалины на функционирование базальных ганглиев и выбор поведения. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2014. 64 (1): 82–100.
- Силькис И.Г., Маркевич В.А.* Возможные механизмы влияния супрамамиллярного ядра на функционирование зубчатой извилины и поля СА2 гиппокампа (роль растормаживания). *Нейрохимия.* 2020. 37 (4): 1–10.
- Acsady L., Kamondi A., Sik A., Freund T., Buzsaki G.* GABAergic cells are the major postsynaptic targets of mossy fibers in the rat hippocampus. *J. Neurosci.* 1998. 18 (9): 3386–3403.
- Adamowicz D.H., Roy S., Salmon D.P., Galasko D.R., Hansen L.A., Masliah E., Gage F.H.* Hippocampal α -synuclein in dementia with Lewy bodies contributes to memory impairment and is consistent with spread of pathology. *J. Neurosci.* 2017. 37 (7): 1675–1684.
- Alexander G.M., Farris S., Pirone J.R., Zheng C., Colgin L.L., Dudek S.M.* Social and novel contexts modify hippocampal CA2 representations of space. *Nat. Commun.* 2016. 7: 10300.
- Aranda L., Santín L.J., Begega A., Aguirre J.A., Arias J.L.* Supramammillary and adjacent nuclei lesions impair spatial working memory and induce anxiolytic-like behavior. *Behav. Brain Res.* 2006. 167 (1): 156–164.
- Bartessaghi R., Migliore M., Gessi T.* Input-output relations in the entorhinal cortex-dentate-hippocampal system: evidence for a non-linear transfer of signals. *Neuroscience.* 2006. 142 (1): 247–265.
- Benoy A., Dasgupta A., Sajikumar S.* Hippocampal area CA2: an emerging modulatory gateway in the hippocampal circuit. *Exp. Brain Res.* 2018. 236 (4): 919–931.
- Berretta S., Benes F.M.* A rat model for neural circuitry abnormalities in schizophrenia. *Nat. Protoc.* 2006. 1(2): 833–889.
- Boehringer R., Polygalov D., Huang A.J.Y., Middleton S.J., Robert V., Wintzer M.E., Piskorowski R.A., Chevalleyre V., McHugh T.J.* Chronic loss of CA2 transmission leads to hippocampal hyperexcitability. *Neuron.* 2017. 94 (3): 642–655.
- Barker G.R., Warburton E.C.* A Critical role for the nucleus reuniens in long-term, but not short-term associative recognition memory formation. *J. Neurosci.* 2018. 38 (13): 3208–3217.
- Barker G.R., Warburton E.C.* Object-in-place associative recognition memory depends on glutamate receptor neurotransmission within two defined hippocampal-cortical circuits: a critical role for AMPA and NMDA receptors in the hippocampus, perirhinal, and prefrontal cortices. *Cereb. Cortex.* 2015. 25 (2): 472–481.
- Beffert U., Weeber E.J., Durudas A., Qiu S., Masiulis I., Sweatt J.D., Li W.P., Adelman G., Frotscher M., Hammer R.E., Herz J.* Modulation of synaptic plasticity and memory by reelin involves differential splicing of the lipoprotein receptor Apoer2. *Neuron.* 2005. 47 (4): 567–579.
- Botcher N.A., Falck J.E., Thomson A.M., Mercer A.* Distribution of interneurons in the CA2 region of the rat hippocampus. *Front. Neuroanat.* 2014. 8: 104.
- Braak H., Braak E., Yilmazer D., de Vos R.A., Jansen E.N., Bohl J.* Pattern of brain destruction in Parkinson’s and Alzheimer’s diseases. *J. Neural. Transm. (Vienna).* 1996. 103 (4): 455–490.
- Cassel J.C., Pereira de Vasconcelos A.* Importance of the ventral midline thalamus in driving hippocampal functions. *Prog. Brain Res.* 2015. 219: 145–161.
- Cassel J.C., Pereira de Vasconcelos A., Loureiro M., Cholvin T., Dalrymple-Alford J.C., Vertes R.P.* The

- reuniens and rhomboid nuclei: neuroanatomy, electrophysiological characteristics and behavioral implications. *Prog. Neurobiol.* 2013. 111: 34–52.
- Chen S., He L., Huang A.J.Y., Boehringer R., Robert V., Wintzer M.E., Polygalov D., Weitemier A.Z., Tao Y., Gu M., Middleton S.J., Namiki K., Hama H., Therau L., Chevalyere V., Hioki H., Miyawaki A., Piskorowski R.A., McHugh T.J.A. Hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory. *Nature*. 2020. 586 (7828): 270–274.
- Chevalyere V., Piskorowski R.A. Hippocampal area CA2: an overlooked but promising therapeutic target. *Trends Mol. Med.* 2016. 22 (8): 645–655.
- Chevalyere V., Siegelbaum S.A. Strong CA2 pyramidal neuron synapses define a powerful disinaptic cortico-hippocampal loop. *Neuron*. 2010. 66 (4): 560–572.
- Chiang M.C., Huang A.J.Y., Wintzer M.E., Ohshima T., McHugh T.J. A role for CA3 in social recognition memory. *Behav. Brain Res.* 2018. 354: 22–30.
- Cholvin T., Hok V., Giorgi L., Chaillan F.A., Poucet B. Ventral midline thalamus is necessary for hippocampal place field stability and cell firing modulation. *J. Neurosci.* 2018. 38 (1): 158–172.
- Cilz N.I., Cymerblit-Sabba A., Young W.S. Oxytocin and vasopressin in the rodent hippocampus. *Genes Brain Behav.* 2019. 18 (1): e12535.
- Cui Z., Gerfen C.R., Young W.S. 3rd. Hypothalamic and other connections with dorsal CA2 area of the mouse hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 2013. 521 (8): 1844–1866.
- Danielson N.B., Turi G.F., Ladow M., Losonczy A. In vivo imaging of dentate gyrus mossy cells in behaving mice. *Neuron*. 2017. 93 (3): 552–559.
- Dasgupta A., Baby N., Krishna K., Hakim M., Wong Y.P., Behnisch T., Soong T.W., Sajikumar S. Substance P induces plasticity and synaptic tagging/capture in rat hippocampal area CA2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. 114 (41): E8741–E8749.
- Deller T., Drakew A., Frotscher M. Different primary target cells are important for fiber lamination in the fascia dentata: a lesson from reeler mutant mice. *Exp. Neurol.* 1999. 156 (2): 239–253.
- Dolleman-van der Weel M.J., Lopes da Silva F.H., Witter M.P. Interaction of nucleus reuniens and entorhinal cortex projections in hippocampal field CA1 of the rat. *Brain Struct. Funct.* 2017. 222 (5): 2421–2438.
- Drakew A., Deller T., Heimrich B., Gebhardt C., Del Turco D., Tielsch A., Förster E., Herz J., Frotscher M. Dentate granule cells in reeler mutants and VLDLR and ApoER2 knockout mice. *Exp. Neurol.* 2002. 176 (1): 12–24.
- Dudek S.M., Alexander G.M., Farris S. Rediscovering area CA2: unique properties and functions. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. 17 (2): 89–102.
- Eichenbaum H. Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*. 2004. 44 (1): 109–120.
- Eldridge L.L., Engel S.A., Zeineh M.M., Bookheimer S.Y., Knowlton B.J. A dissociation of encoding and retrieval processes in the human hippocampus. *J. Neurosci.* 2005. 25 (13): 3280–3286.
- Gisabella B., Cunningham M.G., Bolshakov V.Y., Benes F.M. Amygdala-dependent regulation of electrical properties of hippocampal interneurons in a model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2009. 65 (6): 464–472.
- Goodsmith D., Chen X., Wang C., Kim S.H., Song H., Burgalossi A., Christian K.M., Knierim J.J. Spatial representations of granule cells and mossy cells of the dentate gyrus. *Neuron*. 2017. 93 (3): 677–690.
- Hashimoto Y., Karube F., Yanagawa Y., Fujiyama F., Kano M. Supramammillary nucleus afferents to the dentate gyrus co-release glutamate and GABA and potentiate granule cell output. *Cell Rep.* 2018. 25 (10): 2704–2715.e4.
- Haukvik U.K., Tamnes C.K., Söderman E., Agartz I. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2018. 104: 217–226.
- Hitti F.L., Siegelbaum S.A. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature*. 2014. 508 (7494): 88–92.
- Kesner R.P. Behavioral functions of the CA3 subregion of the hippocampus. *Learn. Mem.* 2007. 14 (11): 771–781.
- Kii I., Hirahara-Owada S., Yamaguchi M., Niwa T., Koike Y., Sonamoto R., Ito H., Takahashi K., Yokoyama C., Hayashi T., Hosoya T., Watanabe Y. Quantification of receptor activation by oxytocin and vasopressin in endocytosis-coupled bioluminescence reduction assay using nanoKAZ. *Anal. Biochem.* 2018. 549: 174–183.
- Klein M.M., Cholvin T., Cosquer B., Salvadori A., Le Mero J., Kourouma L., Boutillier A.L., Pereira de Vasconcelos A., Cassel J.C. Ventral midline thalamus lesion prevents persistence of new (learning-triggered) hippocampal spines, delayed neocortical spinogenesis, and spatial memory durability. *Brain Struct. Funct.* 2019. 224 (4): 1659–1676.
- Kohara K., Pignatelli M., Rivest A.J., Jung H.Y., Kitamura T., Suh J., Frank D., Kajikawa K., Mise N., Obata Y., Wickersham I.R., Tonegawa S. Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nat. Neurosci.* 2014. 17 (2): 269–279.
- Kubota Y., Kimura T., Hashimoto K., Tokugawa Y., Nobunaga K., Azuma C., Saji F., Murata Y. Structure and expression of the mouse oxytocin receptor gene. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996. 124 (1–2): 25–32.
- Lee S.H., Simons S.B., Heldt S.A., Zhao M., Schroeder J.P., Vellano C.P., Cowan D.P., Ramineni S., Yates C.K., Feng Y., Smith Y., Sweatt J.D., Weinshenker D., Ressler K.J., Dudek S.M., Hepler J.R. RGS14 is a natural suppressor of both synaptic plasticity in CA2 neurons and hippocampal-based learning

- and memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. 107 (39): 16994–16998.
- Lee S.H., Marchionni I., Bezaire M., Varga C., Danielson N., Lovett-Barron M., Losonczy A., Soltesz I. Parvalbumin-positive basket cells differentiate among hippocampal pyramidal cells. *Neuron*. 2014. 82 (5): 1129–1144.
- Leitner F.C., Melzer S., Lütcke H., Pinna R., Seeburg P.H., Helmchen F., Monyer H. Spatially segregated feed-forward and feedback neurons support differential odor processing in the lateral entorhinal cortex. *Nat. Neurosci.* 2016. 19 (7): 935–944.
- Lin Y.T., Hsieh T.Y., Tsai T.C., Chen C.C., Huang C.C., Hsu K.S. Conditional deletion of hippocampal CA2/CA3a oxytocin receptors impairs the persistence of long-term social recognition memory in mice. *J. Neurosci.* 2018. 38 (5): 1218–1231.
- Madusanka N., Choi H.K., So J.H., Choi B.K., Park H.G. One-year follow-up study of hippocampal subfield atrophy in alzheimer's disease and normal aging. *Curr. Med. Imaging Rev.* 2019. 15 (7): 699–709.
- Mankin E.A., Diehl G.W., Sparks F.T., Leutgeb S., Leutgeb J.K. Hippocampal CA2 activity patterns change over time to a larger extent than between spatial contexts. *Neuron*. 2015. 85 (1): 190–201.
- Masurkar A.V., Tian C., Warren R., Reyes I., Lowes D.C., Brann D.H., Siegelbaum S.A. Postsynaptic integrative properties of dorsal CA1 pyramidal neuron subpopulations. *J. Neurophysiol.* 2020. 123 (3): 980–992.
- McKenna J.T., Vertes R.P. Afferent projections to nucleus reuniens of the thalamus. *J. Comp. Neurol.* 2004. 480 (2): 115–142.
- McHugh T.J., Jones M.W., Quinn J.J., Balthasar N., Coppari R., Elmquist J.K., Lowell B.B., Fanselow M.S., Wilson M.A., Tonegawa S. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science*. 2007. 317 (5834): 94–99.
- Meira T., Leroy F., Buss E.W., Oliva A., Park J., Siegelbaum S.A. A hippocampal circuit linking dorsal CA2 to ventral CA1 critical for social memory dynamics. *Nat. Commun.* 2018. 9 (1): 4163.
- Mercer A., Trigg H.L., Thomson A.M. Characterization of neurons in the CA2 subfield of the adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 2007. 27 (27): 7329–7338.
- Mishra R.K., Kim S., Guzman S.J., Jonas P. Symmetric spike timing-dependent plasticity at CA3–CA3 synapses optimizes storage and recall in autoassociative networks. *Nat. Commun.* 2016. 7: 11552.
- Myers C.E., Scharfman H.E. Pattern separation in the dentate gyrus: a role for the CA3 backprojection. *Hippocampus*. 2011. 21 (11): 1190–1215.
- Nasrallah K., Piskorowski R.A., Chevalyere V. Inhibitory plasticity permits the recruitment of CA2 pyramidal neurons by CA3. *eNeuro*. 2015, 2 (4): 1–12.
- Nakanishi K., Saito H., Abe K. The supramammillary nucleus contributes to associative EPSP-spike potentiation in the rat dentate gyrus in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 2001. 13 (4): 793–800.
- Nadel L., Moscovitch M. Hippocampal contributions to cortical plasticity. *Neuropharmacology*. 1998. 37 (4–5): 431–439.
- Nasrallah K., Therreau L., Robert V., Huang A.J.Y., McHugh T.J., Piskorowski R.A., Chevalyere V. Routing hippocampal information flow through parvalbumin interneuron plasticity in area CA2. *Cell Rep.* 2019. 27 (1): 86–98. e3.
- Okuyama T., Kitamura T., Roy D.S., Itohara S., Tonegawa S. Ventral CA1 neurons store social memory. *Science*. 2016. 353 (6307): 1536–1541.
- Pagani J.H., Zhao M., Cui Z., Avram S.K., Caruana D.A., Dudek S.M., Young W.S. Role of the vasopressin 1b receptor in rodent aggressive behavior and synaptic plasticity in hippocampal area CA2. *Mol. Psychiatry*. 2015. 20 (4): 490–499.
- Pang C.C., Kiecker C., O'Brien J.T., Noble W., Chang R.C. Ammon's horn 2 (CA2) of the hippocampus: a long-known region with a new potential role in neurodegeneration. *Neuroscientist*. 2019. 25 (2): 167–180.
- 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. *J. Neurosci.* 1998. 18 (23): 9996–10015.
- Piskorowski R.A., Chevalyere V. Synaptic integration by different dendritic compartments of hippocampal CA1 and CA2 pyramidal neurons. *Cell Mol. Life Sci.* 2012. 69 (1): 75–88.
- Piskorowski R.A., Chevalyere V. Memory circuits: CA2. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. 52: 54–59.
- Piskorowski R.A., Nasrallah K., Diamantopoulou A., Mukai J., Hassan S.I., Siegelbaum S.A., Gogos J.A., Chevalyere V. Age-dependent specific changes in area CA2 of the hippocampus and social memory deficit in a mouse model of the 22q11.2 deletion syndrome. *Neuron*. 2016. 89 (1): 163–176.
- Pujadas L., Gruart A., Bosch C., Delgado L., Teixeira C.M., Rossi D., de Lecea L., Martínez A., Delgado-García J.M., Soriano E. Reelin regulates postnatal neurogenesis and enhances spine hypertrophy and long-term potentiation. *J. Neurosci.* 2010. 30 (13): 4636–4649.
- Quet E., Majchrzak M., Cosquer B., Morvan T., Wolff M., Cassel J.C., Pereira de Vasconcelos A., Stéphan A. The reuniens and rhomboid nuclei are necessary for contextual fear memory persistence in rats. *Brain Struct. Funct.* 2020. 225 (3): 955–968.
- Raam T., McAvoy K.M., Besnard A., Veenema A.H., Sahay A. Hippocampal oxytocin receptors are necessary for discrimination of social stimuli. *Nat. Commun.* 2017. 8 (1): 2001.
- Resendez S.L., Namboodiri V.M.K., Otis J.M., Eckman L.E.H., Rodriguez-Romaguera J., Ung R.L., Basiri M.L., Kosyk O., Rossi M.A., Dichter G.S., Stuber G.D. Social stimuli induce activation of oxytocin neurons within the paraventricular nu-

- cleus of the hypothalamus to promote social behavior in male mice. *J. Neurosci.* 2020. 40 (11): 2282–2295.
- Robert V., Cassim S., Chevaleyre V., Piskorowski R.A. Hippocampal area CA2: properties and contribution to hippocampal function. *Cell Tissue Res.* 2018. 373 (3): 525–540.
- Rogers J.T., Rusiana I., Trotter J., Zhao L., Donaldson E., Pak D.T., Babus L.W., Peters M., Banko J.L., Chavis P., Rebeck G.W., Hoe H.S., Weeber E.J. Reelin supplementation enhances cognitive ability, synaptic plasticity, and dendritic spine density. *Learn. Mem.* 2011. 18 (9): 558–564.
- Rogers J.T., Weeber E.J. Reelin and apoE actions on signal transduction, synaptic function and memory formation. *Neuron Glia Biol.* 2008. 4 (3): 259–270.
- Roper J., O'Carroll A.M., Young W. 3rd, Lolait S. The vasopressin Avpr1b receptor: molecular and pharmacological studies. Version 2. *Stress.* 2011. 14 (1): 98–115.
- Rowland D.C., Weible A.P., Wickersham I.R., Wu H., Mayford M., Witter M.P., Kentros C.G. Transgenically targeted rabies virus demonstrates a major monosynaptic projection from hippocampal area CA2 to medial entorhinal layer II neurons. *J. Neurosci.* 2013. 33 (37): 14889–14898.
- Senzai Y. Function of local circuits in the hippocampal dentate gyrus-CA3 system. *Neurosci. Res.* 2019. 140: 43–52.
- Senzai Y., Buzsáki G. Physiological properties and behavioral correlates of hippocampal granule cells and mossy cells. *Neuron.* 2017. 93 (3): 691–704.
- Shinohara Y., Hosoya A., Yahagi K., Ferecskó A.S., Yaguchi K., Sík A., Itakura M., Takahashi M., Sik A., Tamamaki N., and Freund T.F. Complete axon arborization of a single CA3 pyramidal cell in the rat hippocampus, and its relationship with postsynaptic parvalbumin-containing interneurons. *Eur. J. Neurosci.* 1993. 5 (12): 1719–1728.
- Smith A.S., Williams Avram S.K., Cymerblit-Sabba A., Song J., Young W.S. Targeted activation of the hippocampal CA2 area strongly enhances social memory. *Mol. Psychiatry.* 2016. 21 (8): 1137–1144.
- Srinivas K.V., Buss E.W., Sun Q., Santoro B., Takahashi H., Nicholson D.A., Siegelbaum S.A. The dendrites of CA2 and CA1 pyramidal neurons differentially regulate information flow in the cortico-hippocampal circuit. *J. Neurosci.* 2017. 37 (12): 3276–3293.
- Stevenson E.L., Caldwell H.K. The vasopressin 1b receptor and the neural regulation of social behavior. *Horm. Behav.* 2012. 61 (3): 277–282.
- Stevenson E.L., Caldwell H.K. Lesions to the CA2 region of the hippocampus impair social memory in mice. *Eur. J. Neurosci.* 2014. 40 (9): 3294–3301.
- Takahashi J., Yamada D., Ueta Y., Iwai T., Koga E., Tanabe M., Oka J.I., Saitoh A. Oxytocin reverses Abeta-induced impairment of hippocampal synaptic plasticity in mice. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2020. 528 (1): 174–178.
- Tang X., Qin Y., Wu J., Zhang M., Zhu W., Miller M.I. Shape and diffusion tensor imaging based integrative analysis of the hippocampus and the amygdala in Alzheimer's disease. *Magn. Reson. Imaging.* 2016. 34 (8): 1087–1099.
- Tomizawa K., Iga N., Lu Y.F., Moriwaki A., Matsushita M., Li S.T., Miyamoto O., Itano T., Matsui H. Oxytocin improves long-lasting spatial memory during motherhood through MAP kinase cascade. *Nat. Neurosci.* 2003. 6 (4): 384–390.
- Tzakis N., Holahan M.R. Social memory and the role of the hippocampal CA2 region. *Front. Behav. Neurosci.* 2019. 13: 233.
- Vertes R.P. PHA-L analysis of projections from the supramammillary nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1992. 326 (4): 595–622.
- Vertes R.P. Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience.* 2006. 142 (1): 1–20.
- Vertes R.P. Major diencephalic inputs to the hippocampus: supramammillary nucleus and nucleus reuniens. *Circuitry and function. Prog. Brain Res.* 2015. 219: 121–144.
- Vu T., Gugustea R., Leung L.S. Long-term potentiation of the nucleus reuniens and entorhinal cortex to CA1 distal dendritic synapses in mice. *Brain Struct. Funct.* 2020. 225 (6): 1817–1838.
- Vyleta N.P., Borges-Merjane C., Jonas P. Plasticity-dependent, full detonation at hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal neuron synapses. *eLife.* 2016. 5: e17977.
- Walsh D.A., Brown J.T., Randall A.D. Neurophysiological alterations in the nucleus reuniens of a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2020. 88: 1–10.
- Weeber E.J., Beffert U., Jones C., Christian J.M., Forster E., Sweatt J.D., Herz J. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning. *J. Biol. Chem.* 2002. 277 (42): 39944–39952.
- Wintzer M.E., Boehringer R., Polygalov D., McHugh T.J. The hippocampal CA2 ensemble is sensitive to contextual change. *J. Neurosci.* 2014. 34 (8): 3056–3066.
- Wu Z., Autry A.E., Bergan J.F., Watabe-Uchida M., Dulac C.G. Galanin neurons in the medial preoptic area govern parental behaviour. *Nature.* 2014. 509 (7500): 325–330.
- Young W.S., Li J., Wersinger S.R., Palkovits M. The vasopressin 1b receptor is prominent in the hippocampal area CA2 where it is unaffected by restraint stress or adrenalectomy. *Neuroscience.* 2006. 143 (4): 1031–1039.

INVOLVEMENT OF HYPOTHALAMIC NUCLEI IN THE GENERATION OF OBJECT-PLACE ASSOCIATIONS ON NEURONS OF THE HIPPOCAMPAL CA2 FIELD (A HYPOTHETICAL MECHANISM)

I. G. Silkis[#]

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

[#]*e-mail: isa-silkis@mail.ru*

A possible mechanism for the generation of representations of object-place associations on hippocampal neurons is proposed. It is based on plastic reorganization in the efficiency of synaptic transmission, which depends on neuromodulators secreted by neurons of various hypothalamic nuclei projected into the hippocampal CA2 field. Afferent input from the supramammillary nucleus of the hypothalamus to the CA2 field facilitates the generation of representations on neurons of the CA2 and CA1 fields, since it contributes to the induction of LTP in the efficacy of CA2-CA1 pathway, and the summation of excitation arriving from the CA3 and CA2 fields into the CA1 field. The representations of object-place associations in the CA2 field include information on odors entering into the CA2 field from the olfactory bulb through the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus. The neurons of these nuclei secrete vasopressin and oxytocin which facilitate the induction of LTP in synaptic inputs to pyramidal neurons of the CA2 field. This LTP promotes the generation of representations of object-place associations on these neurons and on their target cells in the CA1 field connected with the prefrontal cortex through the thalamic nucleus reuniens. As signals move from the dentate gyrus through the CA3 and CA2 fields into the CA1 field, the increasingly complex object-place associations are formed on the neurons of these areas. The uniqueness of the connections of the CA2 field allows it to make a significant contribution to the coding and memory of not only contextual, but also social information. The consequences of the proposed mechanism are consistent with the results of known experimental data. Understanding the mechanisms of hippocampus-dependent memory can be useful in the targeted search for drugs to alleviate those symptoms of Parkinson's and Alzheimer's diseases, which are caused by atrophy of pyramidal neurons in the CA2 field.

Keywords: hippocampal CA2 field, hypothalamic nuclei, synaptic plasticity, object-place associations

РОЛЬ СТРИАТУМА В ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОЛЬНОГО ДВИЖЕНИЯ

© 2021 г. Н. Ю. Ивлиева*

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

*e-mail: nivlieva@mail.ru

Поступила в редакцию 21.07.2020 г.

После доработки 16.10.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Стриопаллидарная система является ключевой структурой в регуляции моторного поведения (Базян и др., 2011), однако механизмы и специфика ее участия в организации движения не прояснены даже в общих чертах. За последние годы были разработаны многочисленные молекулярно-генетические подходы к исследованию функций стриатума; результаты этих исследований пролили свет на организацию релевантных связей и на функционирование отдельных его элементов и этим еще больше заострили основные противоречия во взглядах на роль стриопаллидарной системы в двигательном поведении; в первую очередь это касается функций нейронов, дающих начало прямому и непрямому пути стриатума, а также участия дофаминергической системы в организации движения. В этой работе приведен краткий обзор новых данных о связях стриатума и рассмотрены последние исследования, в которых, во-первых, в центре внимания находилась двигательная функция и, во-вторых, в экспериментальной парадигме в явном виде не присутствовало научение.

Ключевые слова: стриатум, движение, прямой путь, непрямой путь, базальные ганглии, дофамин, ацетилхолин, локомоция, черное вещество

DOI: 10.31857/S0044467721020052

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О СТРУКТУРЕ И СВЯЗЯХ СТРИОПАЛЛИДАРНОЙ СИСТЕМЫ

Базальные ганглии (БГ) – эволюционно довольно консервативный структурный модуль, сохраняющий общие черты организации от ланцетника до человека (Grillner, Robertson, 2016). Ключевым образованием базальных ганглиев является полосатое тело (стриатум (*corpus striatum*)), часто подразделяемое на дорзальный и вентральный стриатум (последний также называют прилежащим ядром (*nucleus accumbens*)). Также базальные ганглии включают бледный шар (*globus pallidus*) и вентральный паллидум, ретикулярную часть черного вещества (*substantia nigra pars reticulata* (SNr)). В состав стриопаллидарной системы также входит субталамическое ядро (*nucleus subthalamicus* (STN)) (рис. 1). В зависимости от вида животного состав и названия

структур, образующих базальные ганглии, могут варьироваться; иногда к БГ относят среднемозговой локомоторный регион. Мы ради простоты не станем включать эти вариации в общую схему, а уточнения будем вводить в тексте по мере необходимости. Сокращенные названия структур в русскоязычной литературе довольно разнообразны и являются плохо узнаваемыми на письме, поэтому далее мы будем использовать аббревиатуры, основанные на латинских названиях.

Основные возбуждающие входы в стриатум образованы глутаматергическими нейронами коры больших полушарий, в прилежащее ядро приходят проекции главным образом из гиппокампа, префронтальной коры и миндалевидного тела. Помимо корковых входов, в дорзальную и вентральные части стриатума проецируются нейроны таламических ядер (Haber, 2016), наиболее представ-

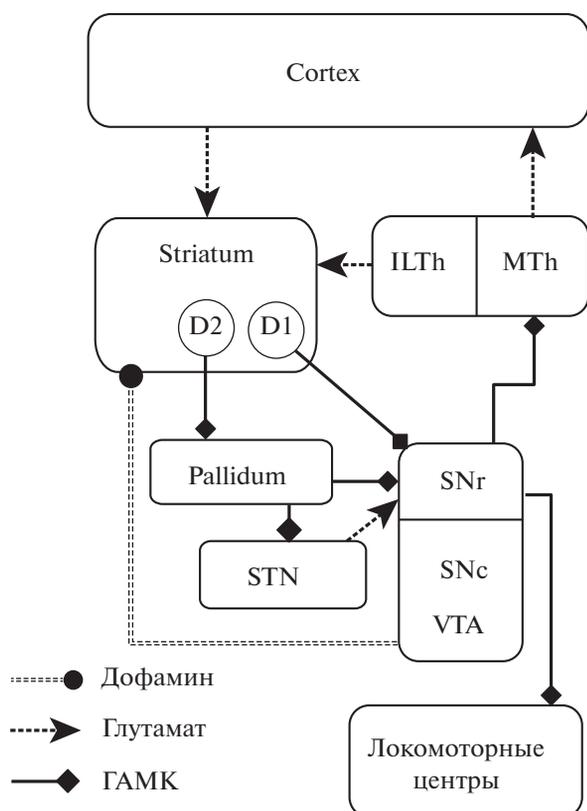


Рис. 1. Схема основных связей базальных ганглиев. Кружками обозначены стриато-нигральные (нейроны прямого пути, экспрессирующие D1-рецепторы к дофамину) и стриато-паллидарные нейроны (нейроны непрямого пути, экспрессирующие D2-рецепторы). ILTh – интраламинарные ядра таламуса (являются источниками основных таламических проекций в стриатум), MTh – преимущественно моторные ядра таламуса. STN – субталамическое ядро, SNr – ретикулярная часть черного вещества среднего мозга, SNc – компактная (дофаминергическая) часть черного вещества, VTA – вентральная область покрышки среднего мозга.

Fig. 1. Diagram of the main connections of the basal ganglia. The circles indicate striato-nigral (direct pathway neurons expressing D1 receptors) and striato-pallidal neurons (indirect pathway neurons expressing D2 receptors). ILTh – intralaminar nuclei of the thalamus (the sources of the main thalamic projections into the striatum), MTh – mainly the motor nuclei of the thalamus. STN – the subthalamic nucleus, SNr – substantia nigra pars reticulata, SNc – substantia nigra pars compacta (dopaminergic), VTA – ventral tegmental area.

ленными из которых являются входы от интраламинарных ядер (прежде всего, из парафасцикулярного ядра (Wall et al., 2013; Mandelbaum et al., 2019)), ядер средней линии (Fujiyama et al., 2019) и от медиодорзального ядра таламуса (Wall et al., 2013; Hunnicutt et al., 2016).

Также стриатум в целом является главной мишенью для дофаминергических нейронов среднего мозга, где VTA (ventral tegmental area) отправляет проекции главным образом в вентральный, а SNc (*substantia nigra pars compacta*) – в дорзальный стриатум (рис. 1). Дофаминовая модуляция является ключевой в работе БГ и опосредуется главным образом D1- и D2-рецепторами, или, точнее, соответствующими семействами рецепторов, связанных с G-белком, у первого из которых сродство к дофамину существенно ниже (Neve, Neve, 1997; Richfield et al., 1989; но см. также обсуждение у Yapo et al., 2017).

Большая часть дорзального стриатума имеет неоднородную структуру и представлена матриксом и стриосомами, выделяемыми на основе нейрохимических особенностей (Brimblecombe, Cragg, 2017). Исключение составляют дорзолатеральные области, в которых стриосомы отсутствуют (Miyamoto et al., 2018). Прилежащее ядро подразделяется на собственно “ядро” (core) и “оболочку” (shell).

Подавляющее большинство нейронов стриатума (около 90–95%, соотношение несколько варьирует у представителей разных видов) представлено проекционными ГАМК-ергическими клетками, так называемыми средними шипиковыми нейронами (medium spiny neurons, MSN), многочисленные коллатерали которых заканчиваются и внутри стриатума. Среди интернейронов стриатума в большей степени исследованы, во-первых, холинергические клетки, их с высокой степенью достоверности соотносят с тонически активными нейронами, во-вторых, ГАМК-ергические парвальбуминовые клетки, соотносимые с быстро разряжающимися интернейронами.

Аксоны проекционных нейронов стриатума довольно четко подразделяются на две группы: те, что направляются сразу в ретикулярную часть черного вещества, являющуюся главным выходным звеном базальных ганглиев, и этим формируют так называемый прямой путь, и те, которые идут в бледный шар, и таким образом дают начало непрямо-му пути. После переключения в бледном шаре проекции направляются либо напрямую в ретикулярную часть черного вещества, либо через переключение в субталамическом ядре (Naber, 2016). Важной особенностью этих путей является то, что для них (в большей степени в дорзальном стриатуме) установлена существенная сегрегация D1- и D2-рецепто-

ров, экспрессирующихся на клетках, соответственно, прямого и непрямого пути (Gerfen, Surmeier, 2011; Gong et al., 2003; но см. также Cazorla et al., 2014). Проекционные нейроны бледного шара и ретикулярной части черного вещества являются автономными пейсмейкерами. Разделяемая большинством исследователей точка зрения состоит в том, что в покое локомоторные центры среднего и промежуточного мозга (двигательные таламические ядра) находятся под влиянием тонического торможения со стороны базальных ганглиев. Также многие авторы сходятся на том, что ключевая роль базальных ганглиев состоит в организации действия, и посредством прямого пути движение облегчается, а не прямой путь движение затрудняет, а дофамин в свою очередь способствует проведению по прямому пути, повышая возбудимость экспрессирующих D1-рецепторы MSNs, и уменьшает активность непрямого пути, снижая возбудимость D2-экспрессирующих нейронов (Bariselli et al., 2018; Gerfen, Surmeier, 2011; Kreitzer, 2009).

На основе этих хрестоматийных сведений о структуре стриопаллидарной системы было предложено немало моделей, объясняющих работу стриатума в норме и при паркинсонизме (Albin et al., 1989), хорее Хантингтона (Plotkin, Goldberg, 2019), шизофрении (Maia, Frank, 2017), зависимости (Nestler, Lüscher, 2019), заикании (Civier et al., 2013) и т.д. Однако накопившиеся к настоящему моменту данные, уточняющие свойства ключевых элементов базальных ганглиев и особенности их связей с выше- и нижележащими структурами, предполагают гораздо более сложную картину. Ниже мы кратко остановимся на этих данных и рассмотрим исследования, в которых, во-первых, в центре внимания находилась двигательная функция и, во-вторых, в экспериментальной парадигме в явном виде не присутствовало научение. Цель статьи – обратить внимание на парадокс одновременной активации нейронов, дающих начало прямому и не прямому пути стриатума при движении.

ВХОДЫ В СТРИАТУМ ИЗ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И ТАЛАМУСА

Стриатум представляет собой массивное и, как уже отмечалось, неоднородное образование, получающее множество корковых входов. При этом в силу сложности организа-

ции он не может быть четко подразделен на подструктуры, такие как ядра, и даже на более или менее определенные области, получающие, например, преимущественные входы из сенсорной, моторной, ассоциативной или лимбической коры (Miyamoto et al., 2018).

Подробнейший анализ картины кортико-стриатных проекций мозга мыши был проведен Хинтирян и соавт. (Hintiryan et al., 2016). В дополнение к корковым входам Ханникатт с сотрудниками проанализировали также распределение таламических входов (Hunnicuttt et al., 2016). Было показано, что все области коры посылают проекции в стриатум. Обе группы исследователей полагают возможным условное деление стриатума на сенсомоторный, ассоциативный и лимбический, с определенными оговорками, но обращают особое внимание на каудальную область стриатума, уникальную сочетанием выраженных лимбических входов и входов из зрительной и слуховой коры. Приблизительно эту же область выделяют Миямото и соавт. (Miyamoto et al., 2018) как зону, богатую энкефалином. Интересно, что в нее проецируется подкласс дофаминовых нейронов, обладающих связями, существенно отличными от связей большинства дофаминовых нейронов (Menegas et al., 2015). И более того, самая каудальная часть этой области, получающая входы от первичной слуховой коры, по данным Гангароссы и соавт., в отличие от всего остального стриатума, совсем не содержит D2-экспрессирующих нейронов (Gangarossa et al., 2013).

Сенсомоторные области довольно компактно представлены в промежуточном дорзальном стриатуме, однако они также имеют представительства в передних и задних его областях, из которых последние характеризуются высочайшей степенью взаимодействия различных входов. Входы из отделов коры, которые могут быть вовлечены в обеспечение взаимодействия между различными корковыми сетями, проецируются в центральные, очень ограниченные регионы дорзального стриатума – по контрасту со входами из отделов коры, более тесно связанных с сенсорными проекциями, широко распространяющимися по периферии стриатума (Hintiryan et al., 2016). Авторы предполагают, что такая организация в общих чертах сходна со структурой связей в прилежащем ядре. Интересная особенность исследования Хинтирян с соавторами состоит в том, что они попытались соотнести организацию входов из коры в стриатум

тум со структурной организацией собственно корковых сетей, исследованной ими ранее (Zingg et al., 2014). Также авторами продемонстрирована соматотопия для входов из моторной и соматосенсорной коры для мозга мыши и показана высокая степень взаимосвязанности всех соответствующих определенным частям тела областей (Hintiryan et al., 2016). Ранее соматотопическая организация базальных ганглиев была подробно разобрана на приматах (Nambu, 2011). Детальный анализ входов в стриатум из парафасцикулярного ядра таламуса мыши также подтвердил его деление на лимбические, ассоциативные и соматосенсорные области (Mandelbaum et al., 2019); авторы исследования показали, что в эти области стриатума проецируются существенно различающиеся по электрофизиологическим свойствам, а также по паттерну транскрипции нейроны парафасцикулярного ядра, также они показали, что эти нейроны синаптически не связаны между собой внутри таламуса, но реципрокно связаны с корковыми областями, проецирующимися в соответствующие области стриатума.

Помимо возбуждающих корковых входов в стриатум описаны также прямые тормозные входы из слуховой и моторной коры к проекционным нейронам (Melzer et al., 2017; Rock et al., 2016), и, в частности, показано, что парвальбуминовые и соматостатиновые ГАМК-ергические нейроны моторной коры дают проекции в дорзальный стриатум и устанавливают там связи как с проекционными стриато-нигральными и стриато-паллидарными нейронами, так и с холинергическими интернейронами (Melzer et al., 2017).

ОСОБЕННОСТИ ВХОДОВ К РАЗНЫМ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯМ И ЭЛЕМЕНТАМ СТРИАТУМА

Как уже упоминалось, на основании нейробиохимических маркеров стриатум может быть поделен на матрикс и стриосомы. Гистохимически стриосомы определяются по высокому содержанию μ -опиоидных рецепторов, вещества Р, дофаминовых D1-рецепторов, мет-энкефалина и других веществ. Матрикс содержит существенно больше кальбинина (calbindin), соматостатина, энкефалина, D2-рецепторов дофамина и выделяется, в первую очередь, на основании высокого содержания холинергических маркеров: хо-

линацетилтрансферазы и холинэстеразы, но такое подразделение на два компартмента не является безусловным, поэтому иногда выделяют дополнительные области или промежуточные зоны, не вписывающиеся однозначно в имеющиеся для двух описанных компартментов характеристики (Brimlecombe, Cragg, 2016). Миямото и соавт. (Miyamoto et al., 2018) не рассматривают и собственно стриосомы как однородные образования, но подразделяют их на пять типов, также на основе гистохимических критериев. Пропорции D1-экспрессирующих нейронов в стриосомах, содержащих вещество Р, в областях, свободных от стриосом, и в матриксе составили, по оценке авторов исследования, приблизительно 70, 30 и 50% соответственно, а пропорции D2-экспрессирующих нейронов были им комплементарны. Помимо этого авторы отдельно выделяют дорзолатеральную зону, свободную от стриосом, которая получает входы преимущественно от первичных соматосенсорной и моторной областей коры, и указывают на то, что регионы с большим числом стриосом получают в основном афференты от ассоциативных и лимбических областей коры. Сходные с этими выводы делают и Смит и соавт. (Smith et al., 2016), а также они обращают внимание на существенное преобладание входов из подкорковых лимбических структур (в том числе и таламических) в стриосомы по сравнению с матриксом. С помощью электронного микроскопа показано, что в матриксе таламические входы заканчиваются в 70% случаев на стволах дендритов проекционных нейронов, а в стриосомах 84% входов из таламуса заканчиваются на дендритных шипиках (Fujiyama et al., 2019). Также здесь отметим, что основным таламическим источником окончаний, формирующих синапсы на стволе дендрита, является парафасцикулярное ядро таламуса (Smith et al., 2009). Важной особенностью стриосом является то, что именно в них берут начало прямые проекции из стриатума к дофаминергическим нейронам среднего мозга (Smith et al., 2016; Watabe-Uchida et al., 2012).

Проекционные нейроны, дающие начало прямому и непрямоу пути, во многом разделяют общие входы из коры, однако существуют и определенные особенности: входы из первичной моторной коры существенно преобладают у нейронов непрямого пути, они опосредованы коллатеральными пирамидного тракта и интерпретируются как передающие

сигнал об эфферентной копии запускаемого через моторную кору движения (Reiner et al., 2010; Wall et al., 2013). Нейроны же прямого пути получают заметно больше проекций из миндалевидного тела и лимбических областей коры (Wall et al., 2013).

Взаимные связи стриатума и дофаминергических проекций организованы так, что вентральный стриатум может влиять на дорзальный. Проекции из оболочки прилежащего ядра в средний мозг направляются как в VTA, так и в медиальную часть SNc, а проекции из VTA направляются обратно в оболочку, формируя замкнутую петлю, но также они проецируются более латерально к клеткам стриатума, которые в свою очередь проецируются к более латерально расположенным дофаминовым клеткам; и такая спиральная организация присуща всем взаимным связям стриатума и дофаминергического среднего мозга (Haber et al., 2000).

ИНТЕРНЕЙРОНЫ СТРИАТУМА

Как уже говорилось, интернейроны составляют не более 5% от клеточного состава стриатума у грызунов и, по разным оценкам, около 20% у приматов. Они подразделяются на крупные холинергические нейроны и гораздо более мелкие ГАМК-ергические клетки. Холинергические клетки обладают радикально разветвленными дендритами без шипиков. Посредством длинных ветвящихся аксонов эта небольшая популяция интернейронов выделяет ацетилхолин во всем стриатуме (Abudukeyoumu et al., 2019). Благодаря этим нейронам стриатум является одной из богатейших ацетилхолином структур мозга. Большинство синаптических контактов на них – от тормозных нейронов. Помимо внутренних нейронов стриатума тормозные входы к ним представлены аксонами клеток наружного сегмента бледного шара (Mallet et al., 2012; Klug et al., 2018), а также из моторной коры (Melzer et al., 2017). Из возбуждающих входов доминируют связи с таламическими нейронами (Abudukeyoumu et al., 2019; Assous, Terper, 2019), хотя в недавнем исследовании показано общее превалирование входов из ассоциативных областей коры (Klug et al., 2018). Холинергические нейроны не формируют многочисленных структурно определяемых синаптических контактов, что позволяет говорить скорее о медленной “объемной трансмиссии” (volume transmission)

ацетилхолина в стриатуме. Многократно показано, что эти нейроны могут также выделять и глутамат (Abudukeyoumu et al., 2019). В электрофизиологических исследованиях холинергические нейроны стриатума чаще всего упоминаются как тонически активные нейроны (однако это не единственный тип тонически активных нейронов в стриатуме).

Классификация тормозных интернейронов является чрезвычайно сложной задачей, так как эти клетки существенно различаются по своему химическому составу, размеру, морфологии, связям, электрофизиологическим свойствам, паттерну транскрипции и т.д., и по многим параметрам их свойства перекрываются. Новые подходы к классификации находятся в стадии становления. Число выделяемых типов варьирует в разных источниках. Исходя из принятой на сегодняшний день классификации, на основании нейрохимического состава более или менее определенно выделяют следующие типы клеток: нейроны, содержащие (1) парвальбумин, (2) соматостатин (а также синтазу оксида азота и нейропептид У), (3) калретинин и (4) тирозин-гидроксилазу; в дополнение к ним в последние годы выделяют клетки, экспрессирующие ионный серотониновый рецептор 5-НТ3а, а также нейроглиаформные клетки, каждая из которых также подразделяется на подтипы; и в дополнение к этому новые подтипы выделяют среди клеток, принадлежащих к ранее выделенным типам (Terper et al., 2018). Отдельной проблемой является соотношение этих выделенных типов клеток с классификацией на основе физиологических критериев (Burke et al., 2017).

Большинство ГАМК-ергических интернейронов стриатума получают входы как из коры, так и из таламуса. Однако соотношение этих входов для каждого типа интернейронов существенно варьируется. Например, нейроглиаформные клетки (NGF) получают существенно больше входов из таламуса, а парвальбуминовые нейроны – из коры (преимущественно из соматосенсорной и соотносящейся с ней моторной коры (Klug et al., 2018), причем эти входы оказывают на них более сильное возбуждающее влияние, чем на соседние проекционные нейроны (Johansson, Silberberg, 2020)). Интересно, что парвальбуминовые нейроны, помимо прочего, получают тормозные входы из ретикулярного ядра таламуса (Klug et al., 2018). Для соматостатиновых нейронов у грызунов под-

тверждены почти исключительно корковые входы (эти клетки описаны как физиологически идентифицированные LTS-нейроны у Assous и Terper (2019)).

Парвальбуминовые нейроны связаны между собой электрическими синапсами; эти клетки также тесно связаны с проекционными нейронами стриатума (Hjorth et al., 2009; Terper et al., 2018), при этом – почти исключительно с проекционными нейронами, формируя сильные синапсы в проксимальной части их дендритов (Straub et al., 2016), это отличает парвальбуминовые нейроны от всех остальных интернейронов, связанных друг с другом в различных комбинациях, детально описанных Ассусом и Терпером (Assous, Terper, 2019). Здесь добавим также, что было продемонстрировано существенное преимущество в числе входов от быстро разряжающихся тормозных интернейронов стриатума (ассоциирующихся с парвальбуминовыми нейронами) к проекционным нейронам прямого пути по сравнению с нейронами непрямого пути (Gerfen, Surmeier, 2011).

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ВХОДЫ В СТРИАТУМ

Как уже упоминалось, стриатум является ключевой мишенью для дофаминергических нейронов среднего мозга. VTA направляет проекции главным образом в прилежащее ядро, а SNc – в дорзальный стриатум. По уровню содержанию дофамина стриатум стоит на первом месте в мозге. Дофамин выделяется как в синаптических окончаниях, так и в местах расширения аксонов; интересно, что и через такие аксонные расширения в стриатуме осуществляется как адресная передача, так и объемная трансмиссия дофамина (Liu et al., 2018). Основной мишенью этого медиатора являются проекционные нейроны стриатума и холинергические нейроны, однако рецепторы к нему присутствуют практически на всех интернейронах, а также на пресинаптических окончаниях (Abudukeyoumu et al., 2019; Burke et al., 2017; Chuhma et al., 2018). В недавней работе было показано, что дофаминовые нейроны VTA, SNc и ретро-рубрального поля могут быть поделены на подтипы на основании молекулярных маркеров, а клетки – представители разных подтипов имеют разнонаправленные проекции и некоторые из них, в частности, могут выделять в качестве медиатора также и глутамат (Poulin

et al., 2018). Эти данные дополняются описаниями разнородных дофаминергических входов в разных отделах стриатума и сложного паттерна котрансмиссии в нем (Menegas et al., 2015; Trudeau et al., 2014; Chuhma et al., 2017, 2018).

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СВЯЗЕЙ

Также важно отметить, что бледный шар, особенно его наружный сегмент, а также вентральный паллидум не являются исключительно внутренними структурами базальных ганглиев, но, напротив, обладают широкой сетью связей с ниже- и вышележащими отделами мозга. Кроме того, внешний сегмент бледного шара проецируется назад в стриатум, где устанавливает связи как с проекционными нейронами, так и с интернейронами (Mallet et al., 2012). Продемонстрировано преимущественное число входов от быстро разряжающихся тормозных интернейронов стриатума к проекционным нейронам прямого пути, а источником важнейших проекций к этим интернейронам является бледный шар, в свою очередь контролируемый нейронами непрямого пути стриатума (Gerfen, Surmeier, 2011). Также показано, что в реципрокных тормозных отношениях между проекционными нейронами внутри стриатума D2-экспрессирующие нейроны направляют больше коллатералей к D1-экспрессирующим нейронам, чем последние к ним (Taverna et al., 2008).

РОЛЬ НЕЙРОНОВ СТРИАТУМА В ОРГАНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЯ

Согласно классическим представлениям, отчасти упомянутым ранее, прямой путь базальных ганглиев опосредует движение посредством растормаживания входов в кору из моторного таламуса, а непрямой путь препятствует осуществлению движения, усиливая торможение таламуса (Albin et al., 1989; Alexander, Crutcher, 1990) (рис. 1). Аналогично влияние обоих путей на стволовые локомоторные центры, чему также получено недавнее подтверждение (Roseberry et al., 2016). Эта общая модель опирается на богатый клинический и экспериментальный материал (Albin et al., 1989, DeLong, 1990; Plotkin, Goldberg, 2019). Существуют определенные вариации модели, уточняющие свойства компонентов, временные соотношения активности двух путей и функциональную приурочен-

ность этой активности (например, Mink et al., 1996; Hikosaka et al., 2000; Silkis, 2001; Bariselli et al., 2018). Данная модель нашла надежное подтверждение и в физиологических свойствах нейронов прямого и непрямого пути стриатума, и в первую очередь в существенной сегрегации на них D1- и D2-рецепторов (Gong et al., 2003) (сегрегация не является полной, в частности, около 2% проекционных нейронов дорзального стриатума и до 15% нейронов оболочки прилежащего ядра экспрессируют оба типа рецепторов (Gagnon et al., 2017), эти нейроны отличаются морфологически, эффектами дофамина на их активность (Gerfen, Surmeier, 2011) и некоторыми другими свойствами, и, таким образом, могут быть выделены в отдельный подкласс проекционных нейронов (см. также Cazorla et al., 2014)).

В последние годы с использованием молекулярно-генетических подходов к исследованиям функций стриатума были получены новые доводы в пользу таких воззрений (Alcacer et al., 2017; Bateup et al., 2010; Durieux et al., 2012; Bay Konig et al., 2019; Kravitz et al., 2010; Lemos et al., 2016; Roseberry et al., 2016). Однако существенная доля недавних исследований вынуждает также поставить под сомнение классическую точку зрения (Barbera et al., 2016; Cui et al., 2013, Fobbs et al., 2020; Isomura et al., 2013; Klaus et al., 2017; Meng et al., 2018; Parker et al., 2018; Tecuapetla et al., 2016). Вероятно, речь в данном случае не должна идти о том, какая чаша весов перевесит; и представляется важным проанализировать детали проведенных экспериментов. Подавляющее большинство исследований двигательных функций стриатума проводится с использованием поведенческих методик, эксплицитно включающих процедуру двигательного обучения. Из-за существенного многообразия таких методик, варьирования их параметров от исследования к исследованию возникает значительное число дополнительных переменных, делающих анализ чрезвычайно громоздким, в связи с чем этим данным будет посвящено отдельное исследование. В этой же статье мы предполагаем в первую очередь остановиться на работах, в которых экспериментальных животных целенаправленно *не подвергали процедуре научения*.

Одной из ключевых работ с применением современных методов, подтверждающих классические представления, стало исследование Кравиц и соавт., показавших, что била-

теральная оптогенетическая стимуляция нейронов прямого пути стриатума способствует усилению локомоции в открытом поле, а непрямого пути — уменьшению двигательной активности (Kravitz et al., 2010). Существенный перевес в обоих случаях во многом определялся почти полным исчезновением доли мелких движений (*fine movements*), не связанных со значительным перемещением, характер таких движений не анализировался. В согласии с этими данными исследователи также показали, что при унилатеральной стимуляции прямого или непрямого пути у животных наблюдается соответствующее классической модели поведение вращения в ту или иную сторону.

Одной из проблем интерпретации результатов этого исследования является то, что авторы использовали достаточно продолжительную стимуляцию постоянно действующим светом: позже было убедительно продемонстрировано (группой исследователей, в которую отчасти вошли те же авторы), что в условиях такой стимуляции в стриатуме активность проекционных нейронов существенно меняется не только в результате запланированных в эксперименте эффектов действия канального родопсина, но и в результате нагревания ткани за счет действия света (Owen et al., 2019). Основным механизмом обусловленной нагреванием динамики является изменение работы калиевых выпрямляющих каналов (Kir), по структуре близких к терморепцепторам; особенно важно то, что именно этими каналами определяются некоторые ключевые электрофизиологические свойства проекционных нейронов (Nisenbaum, Wilson, 1995). В более поздних исследованиях для возбуждения нейронов стали применять периодическую стимуляцию короткими световыми импульсами, однако для торможения нейронов по-прежнему часто используют стимуляцию постоянно действующим светом (Owen et al., 2019).

Другой проблемой, связанной с интерпретацией такого рода исследований, является то, что одновременной неизбирательной стимуляции подвергаются большие близко расположенные пулы клеток, что с небольшой вероятностью может соответствовать физиологически значимым пространственным и временным паттернам активации нейронов стриатума, тем более что в некоторых исследованиях отмечается, что фундаментальной чертой проекционных нейронов стриатума

является очень избирательная и разреженная активация в связи с различными контролируемые в эксперименте событиями (Yamin et al., 2013).

Непосредственное влияние уровня активности прямого и непрямого пути на локомоцию также апробировали Алкацер и соавт. (Alcacer et al., 2017), они показали, что хомогенетическая активация прямого пути стимулирует локомоцию, а непрямого — тормозит. При односторонних воздействиях поведение вращения мышей также соответствовало классической модели. А в исследовании Бай Кениг и соавт. унилатеральное торможение приблизительно 20% нейронов прямого пути посредством DREADD наряду с нормальной в остальном локомоцией приводило к непродолжительным периодам ипсилатеральных вращений, при этом, по наблюдениям авторов, использование передней конечности животным при опоре на стенку не изменялось (Bay Konig et al., 2019).

Также помимо прямых воздействий на активность проекционных нейронов были испытаны другие экспериментальные воздействия на клетки стриатума. Так, Лемос и соавт. показали, что генетически обусловленное устранение D2-рецепторов на нейронах непрямого пути приводит к паркинсоноподобным нарушениям локомоции, а последующая имитация сигнала, опосредуемого D2-рецепторами, с помощью DREADD в дорзальном стриатуме, частично улучшает показатели локомоторной активности (Lemos et al., 2016). Генетическое устранение ключевого внутриклеточного посредника DARPP-32 в нейронах прямого и непрямого пути также приводило к последствиям, полностью согласующимся, по мнению авторов, с классической моделью (Bateup et al., 2010). Противоположные эффекты на локомоторное поведение оказывало и повреждение ERK/MAPK-внутриклеточного каскада в нейронах прямого и непрямого пути (Hutton et al., 2017).

Все упомянутые выше в этом разделе исследования с учетом методических ограничений и нежелательных эффектов так или иначе подтверждают классические представления о роли прямого и непрямого пути в организации движения. Интересно отметить, что в каждом из этих исследований в качестве основных подходов применены те или иные виды непосредственных экспериментальных воздействий на объект исследования, но ситуация с подтверждением классической мо-

дели оказывается практически противоположной при рассмотрении работ, основным методом в которых было изучение корреляционных взаимоотношений между поведением и активностью нейронов прямого и непрямого пути.

Основным мотивом такого рода исследований явилось намерение проследить, каким образом нейроны прямого и непрямого пути стриатума участвуют в организации движения, в каких из аспектов движения роль стриатума является критичной и как это участие проявляется на выходе из базальных ганглиев. Главным результатом исследования Фризе и соавт. (Freeze et al., 2013), совместившими стимуляцию и регистрацию нейронной активности у мышей в свободном поведении, явилось то, что световая стимуляция и прямого, и непрямого путей стриатума приводит к очень похожей картине популяционной реакции нейронов ретикулярной части черного вещества: в ответ на стимуляцию обоих путей нейроны SNpr активируются и тормозятся в приблизительно равных соотношениях. Примирить этот факт с классической моделью авторам помогает установление значимых избирательных корреляционных взаимоотношений между поведением животных и активностью именно тех нейронов, которые разряжаются в соответствии с моделью, и отсутствие значимой корреляции поведения и активности нейронов, меняющих частоту разряда противоположным предсказаниям модели образом. Отметим, что в этом исследовании также применялась стимуляция постоянным светом (Freeze et al., 2013).

Одним из первых исследований, проведенных с применением генетических методов и поставивших под сомнение основной постулат классических представлений о роли прямого и непрямого пути, была работа Куи и соавт. по регистрации нейронной активности стриатума при выполнении животным двигательной задачи, предполагающей самопроизвольное начало движения животным. Они обнаружили, что нейроны обоих путей активируются примерно в одно и то же время в период инициации движения (Cui et al., 2013), также они продемонстрировали существенную активацию нейронов обоих путей непосредственно перед и во время поворота животного в сторону, противоположную области регистрации. Ввиду высокой степени модуляции активности нейронов стриатума, сопровождающей движение, со стороны про-

цессов вознаграждения (Hikosaka et al., 2000; Isomura et al., 2013), важно установить, не является ли такая синхронная активность в первую очередь проявлением процессов ожидания вознаграждения. Поэтому необходимо в первую очередь рассмотреть активность проекционных нейронов стриатума при спонтанных движениях в экспериментальных ситуациях, эксплицитно не включающих вознаграждение. Однако важно при этом понимать, что разделить на нормальном бодрствующем животном движение и вознаграждение — непростая задача даже в такого рода ситуациях. Связь активности нейронов прямого и непрямого пути со спонтанной локомоцией была исследована, в частности, в открытом поле и у животных с закрепленной головой на подвижном шаре. И нам на настоящий момент не известно ни одного исследования, в котором бы наблюдение Куи и соавт. (Cui et al., 2013) об одновременной активации нейронов обоих путей в связи с движением было бы опровергнуто. И, таким образом, данные с регистрацией клеточной активности стриатума в целом не подтверждают устойчивейшей модели функционирования базальных ганглиев.

Интересную закономерность описывают Менг и соавт. (Meng et al., 2018): по их наблюдению, превалирование активности нейронов прямого пути приводит к повороту и продолжению движения, а непрямого — к повороту с остановкой.

В большинстве из только что упомянутых исследований также ставился вопрос о преимущественной приуроченности активности стриатных нейронов к кинематическим характеристикам движения. Ответ о наличии такой связи скорее положительный, но исследователи существенно расходятся в деталях. Например, в исследовании Марковица и соавт. (Markowitz et al., 2018) говорится об обнаруженной ими корреляции скорости и активности нейронов обоих путей на секундной временной шкале при достаточно грубой оценке двигательной активности (главным образом, по треку в открытом поле). Когда же они охарактеризовали движение более детально (с помощью специально разработанной программы анализа поведения по трехмерной видеозаписи) и попытались разбить его на унитарные поведенческие акты (на поведенческие слоги, по терминологии авторов) на шкале из долей секунды, им удалось выявить более тонкие закономерности: в

частности, они показали, что на протяжении одного поведенческого акта нейроны обоих путей демонстрируют сходную динамику активации, однако в ней устойчиво выделяется комплементарная (некоррелированная) активность, учет которой позволяет значительно точнее предсказать поведение; при смене поведения активность нейронов обоих путей изменяется, интересно, что высоковероятные смены поведенческих актов сопровождаются заметно меньшими изменениями в активности нейронов, по сравнению с низковероятными переходами от одного поведения к другому. Последнее упомянутое наблюдение заслуживает отдельного внимания, так как оно стало результатом предпринятого авторами анализа последовательностей естественного поведения; развитие систем такого анализа и соотнесение его с записями нейрофизиологической активности обещает в перспективе существенное углубление понимания связи поведения с активностью нейронов. В работе Марковица и соавт. такой анализ подтверждает точку зрения, согласно которой одной из важнейших функций дорзального стриатума является участие в формировании двигательных последовательностей целостного поведенческого акта (Graybiel, 1998); с этим согласуется и наблюдаемое авторами повышение поведенческой энтропии в результате частичного разрушения дорзолатерального стриатума.

На вопрос о том, в какой степени активность нейронов связана с кинематическими характеристиками движений или с последовательностями движений, пытаются ответить и Фоббс и соавт. (Fobbs et al., 2020). По их данным, активность обоих путей тесно связана с началом и завершением поведенческих последствий, но также они сообщают и об определенной, как правило, нелинейной связи активности проекционных нейронов стриатума со скоростью перемещения животного. Хочется особо отметить одно наблюдение этих исследователей: они регистрировали активность стриатных нейронов у животных в открытом поле, а также на подвижном в трех измерениях шаре, где мыши находятся с фиксированной головой, и показали, что частота разряда подавляющего большинства нейронов в открытом поле значительно выше частоты разряда при нахождении животного на шаре. Это в очередной раз ставит вопрос о принципиальной возможности изучения механизмов движения/локомоции в чистом виде.

В исследовании Клауса и соавт. (Klaus et al., 2017) определенные кинематические характеристики движения были интегрированы авторами в числовые последовательности из 300-миллисекундных бинов, описывающие общую картину поведения; авторам удалось показать, что активность проекционных нейронов, возбуждающихся во время определенного поведения, в большей степени коррелирует между собой и такие клеточные ансамбли кодируют конкретное движение вне зависимости от его скорости. Эти ансамбли состоят как из нейронов, расположенных поблизости друг от друга, так и из довольно удаленных клеток. Это последнее наблюдение существенно расходится с тем, что было описано Барбера и соавт. (Barbera et al., 2016), показавшими присутствие довольно компактных кластеров нейронов в дорзальном стриатуме, активность которых коррелирует со скоростью локомоции животных. Интересно, что обе группы исследователей использовали метод оценки активности нейронов по кальциевому сигналу и, более того, применяли сходные способы обработки исходных данных; и, по мнению Клауса и соавт., такое расхождение возможно из-за различий в способе выявления динамики внутриклеточной концентрации кальция на основе сырых данных микроскопии.

Существенный интерес представляет исследование, в котором избирательное повреждение нейронов прямого и непрямого пути дорзального стриатума производили у взрослых животных посредством локального введения дифтерийного токсина, при этом была также предпринята попытка исследовать эффекты избирательного разрушения нейронов дорзомедиального и дорзолатерального стриатума (Durieux et al., 2012). Авторами было обнаружено, что основным источником влияния на общий уровень спонтанной локомоции в открытом поле является дорзомедиальный стриатум, при этом, в полном соответствии с классической моделью, поражение нейронов прямого пути ведет к снижению уровня локомоторной активности, а нейронов непрямого пути — к резкому повышению. Также в этом исследовании наблюдали поведение животных в ответ на установку в центре открытого поля нового объекта. Оказалось, что поражение проекционных нейронов именно дорзомедиального стриатума также оказывает сильное влияние на это поведение: было обнаружено, что при разрушении нейронов

прямого пути животное значимо меньше времени проводит, обследуя новый объект, а животные с разрушением нейронов непрямого пути находятся в центральной зоне гораздо дольше контрольных животных, когда там присутствует новый объект. Интересно, что, по их данным, эти животные значительно меньше времени, по сравнению с контрольными, проводят в центре открытого поля до установки там нового объекта, а также то, что при установке этого объекта повторно мыши приближаются к нему еще чаще, чем в первый раз. Авторы предполагают, что такое поведение, по крайней мере отчасти, определяется изначально высокой аверсией в отношении новизны у этих животных. Надо отметить, что некоторые побочные наблюдения в процитированных ранее работах также указывают на определенные изменения исследовательского поведения при направленных воздействиях на проекционные нейроны стриатума (Lemos et al., 2016; Bay Konig et al., 2019; Alcacer et al., 2017). Здесь также стоит отметить, что в исследовании Ямин и соавт. (Yamin et al., 2013), регистрировавших активность нейронов стриатума у животных в свободном поведении при смене обстановки, была выделена отдельная группа нейронов, активирующихся почти исключительно при такой смене.

На определенные аспекты поведения, которые могут повлечь за собой изменения спонтанной локомоции в отсутствие специфических для локомоции изменений как таковых, указывают также ЛеБланк и соавт. (LeBlanc et al., 2020). Основным объектом их исследования являются нокаутные мыши без D2-рецепторов к дофамину на нейронах непрямого пути в стриатуме; авторы утверждают, что у этих животных изменений собственно локомоции не наблюдается. В ранее упомянутой нами работе, имеющей общих авторов с обсуждаемой здесь (Lemos et al., 2016), было, однако, показано, что у этих животных наблюдаются нарушения локомоции, подобные описанным при паркинсонизме. В исследовании ЛеБланк и соавт. (LeBlanc et al., 2019) апробируется идея о том, что существенную роль здесь может играть состояние повышенной тревоги, присущей нокаутным животным. При том, что основания, которые они приводят в этой работе, далеко не всегда выглядят убедительно (в единственном числе предоставлены показатели локомоции там, где поведение может быть оценено только по

совокупности показателей, не представлены возможные объяснения противоречивых результатов воздействий), и сами авторы не обсуждают различия в выводах в этих двух исследованиях, эту идею нельзя оставлять без внимания.

В самых общих чертах укладывается в представления классической модели и влияние дофамина на активность нейронов обоих путей стриатума (Shen et al., 2008; Gerfen, Surmeier, 2011; Parker et al., 2018). В данном контексте отдельно необходимо упомянуть исследование Паркера и соавт. (Parker et al., 2018), которые, с одной стороны, продемонстрировали практически идентичную картину активности обоих путей в связи с движением при свободном поведении животного и с фиксированной головой на подвижном колесе (практически в полном соответствии с другими исследованиями по регистрации клеточной активности стриатума), а с другой — после воздействия 6-OHDA, уже в соответствии с классической моделью, показали снижение активности нейронов прямого пути и повышение — непрямого. Помимо этого они отмечают, что после поражения дофаминовой системы активность нейронов непрямого пути, приуроченная к движению, полностью нивелировалась; интересно, что подобную закономерность они подмечают и в активности нейронов прямого пути в условиях дискинезии, вызванной воздействием высокой дозы L-DOPA. Также хочется отметить, что в связи с проявлениями исследовательской активности животных (при стойках на задних лапах) упомянутые исследователи зафиксировали активацию только в нейронах непрямого пути; значимых изменений в нейронах прямого пути они не обнаружили. На этом примере в очередной раз обнаруживаются существенная противоречивость данных и потребность в более глубоком понимании роли стриатума в организации движения.

Еще более противоречивыми оказались данные недавних исследований роли дофаминового сигнала в стриатуме при спонтанной локомоции животных в очень сходных условиях — у мышей с закрепленной головой на подвижном шаре. Так, Хоу и Домбек (Howe, Dombek, 2016), регистрируя кальциевую активность аксонов дофаминовых нейронов в дорзальном стриатуме, показали, что активация дофаминергических проекций в стриатум предшествует инициации спонтанного движения и сопровождает движение.

А Додсон и соавт., используя ту же поведенческую модель, но регистрируя электрическую активность дофаминовых нейронов в VTA и SNpc, выявили фазное снижение активности большинства исследованных нейронов черного вещества непосредственно перед движением (Dodson et al., 2016). Обсуждая эти расхождения, среди методических различий авторы указывают на полное отсутствие в экспериментальной обстановке у Додсона и соавт. стимулов, способных вызвать реакцию приближения. Однако нельзя исключить, что, находясь на шаре с фиксированной головой, животное может начинать двигаться для устранения неудобства позы или для избегания самой по себе неприятной ситуации. Рассуждая о возможной функциональной роли дофаминовой паузы перед движением, Додсон и соавт. высказывают предположение о ее значении в обеспечении точности движения с участием нейронов непрямого пути. Именно на активацию дофаминовой системы перед спонтанной инициацией движения в открытом поле указывают также да Сильва и соавт. (da Silva et al., 2018), они регистрировали экстраклеточную активность нейронов, идентифицируя их медиаторную природу с помощью оптогенетики). Здесь важно отметить, что, говоря о спонтанности близких по моторике действий, нельзя не учитывать критического различия ситуаций, когда животное свободно перемещается в обстановке и когда оно пребывает на месте с фиксированной головой, тем более что основной целью локомоции является перемещение в пространстве.

Мы уже упоминали, что активность нейронов стриатума существенно регулируется процессами вознаграждения. Это же утверждение даже в большей степени справедливо в отношении дофаминового сигнала. А так как роль среднего мозга дофамина в организации действия многие авторы ставят на первое место, здесь мы кратко остановимся на сути ключевых разногласий по этой проблеме.

Основные точки зрения на функции дофамина в стриатуме таковы: дофамин опосредует удовольствие (Wise, 1985); дофамин служит универсальным обучающим сигналом, критичным для научения (Schultz, 2013, Langdon et al., 2018); дофамин опосредует мотивацию (Berridge, 2007); дофамин обеспечивает усилие для выполнения движения (Salamone, 2007; Pasquereau, Turner, 2014; Varazzani et al.,

2015; Ивлиева, 2010; Майоров, 2018). Каждая из точек зрения опирается на обширный экспериментальный материал (Ivlieva, Ivliev, 2014), и существует мнение, что они не являются взаимоисключающими (Beeler, 2012), однако концептуальная противоположность таких функций как, например, мотивация и подкрепление, очевидна. Более того, тот факт, что активация одного и того же мозгового субстрата является и подкрепляющей, и вызывающей драйв, представляется парадоксальным (Wise, 2013).

Не менее противоречивой является и наиболее распространенная среди исследователей научения концепция о том, что дофаминовый сигнал кодирует ошибку предсказания вознаграждения (Schultz, 2013). С одной стороны, теория находит все новые подтверждения (Watabe-Uchida et al., 2017), в том числе – и в исследованиях с применением новых генетических методов (Steinberg et al., 2013; Chang et al., 2016). С другой стороны, быстро накапливаются данные, противоречащие этой теории, или, как минимум, требующие ее уточнения (Howe et al., 2013). Так, например, показано, что идентифицированные дофаминергические нейроны могут активироваться в ответ на вредоносные стимулы (Moriya et al., 2018; Tsai et al., 2009), в то время как в теории об ошибке предсказания вознаграждения положительный или отрицательный знаки реакции нейронов являются принципиальными. И в контексте нашей работы особенно важно отметить, что активация нейронов дофаминергических областей в связи с движением представляет наиболее серьезную проблему для теории об ошибке предсказания вознаграждения, ведь такого рода активность предшествует во времени ожидаемому сигналу об ошибке, а не следует за ним, а если предположить, что проекционные структуры способны эти два сигнала различать, то эти сигналы должны быть четко разграничены. Существенно то, что данные в пользу участия дофамина в инициации движения получены, как правило, на свободно-подвижных животных, вовлеченных в близкие к естественным формы поведения, такие как движения, направленные на получение вознаграждения или избегание вреда; и в них систематически демонстрируется, что выброс дофамина/активация дофаминергической системы предшествует/сопутствует движению (Roitman et al., 2004; Puryear et al., 2010; Cacciapaglia et al., 2011; Flagel et al., 2011;

Ivlieva et al., 2014; Oleson et al., 2012; Pasquereau, Turner, 2014; Schultz et al., 1983; Майоров, Серков, 2016; Howe, Dombeck, 2016; da Silva et al., 2018; Tye et al., 2013). В то время как активность, ассоциирующаяся с ошибкой предсказания вознаграждения, была выявлена и активно исследована, главным образом, в условиях классического условного рефлекса, где движение не значимо. Насколько определенно можно судить о системе, появившейся сотни миллионов лет назад и контролирующей подвижность у всех многоклеточных животных (Caveney et al., 2006), по исследованиям на поведенческих моделях, в которых движение не критично или вообще отсутствует?

Действие аденозина на внутриклеточные каскады реакций нейронов прямого и непрямого пути стриатума характеризуется эффектами, противоположными дофаминовым: стриато-нигральные клетки экспрессируют D1- и A1-рецепторы, а стриато-паллидарные – D2- и A2A-рецепторы, они взаимодействуют в составе образуемых ими гетеромеров, а также на уровне вторичных посредников, в частности, оказывая разнонаправленное действие на синтез цАМФ (Fuxe et al., 2007). Можно сказать, что особенности организации аденозиновой сигнализации в стриатуме в общих чертах подтверждают классическую схему двух путей. С этим согласуется и обобщение, сделанное Данвидди и Масино, о том, что значительно увеличивают выброс аденозина те манипуляции, которые приводят к превышению потребности мозга в энергии над его способностями синтезировать АТФ (Dunwiddie, Masino, 2001).

Таким образом, классическая модель с участием двух ключевых популяций проекционных нейронов стриатума в организации движения в самом общем виде сохраняет свою актуальность, однако она требует существенного уточнения.

И в завершение мы кратко остановимся на исследованиях интернейронов стриатума в связи с локомоцией. В большей степени с движением соотносится активность быстро разряжающихся нейронов (Marche, Apicella, 2017; Assous, Tepper, 2019), что предопределено характером их связей (Assous, Tepper, 2019; Klug et al., 2018; Johansson, Silberberg, 2020), однако с движением, безусловно, связана и активность холинергических интернейронов, так как самые воспроизводимые эффекты воздействий на ацетилхолиновую переда-

чу в стриатуме — это двигательные эффекты (Abudukeynoumu et al., 2019). Серьезного внимания в этом отношении заслуживает исследование Гриттона и соавт. (Gritton et al., 2019): они регистрировали кальциевую динамику в идентифицированных проекционных нейронах, в парвальбуминовых нейронах и в холинергических нейронах дорзального стриатума у мыши с закрепленной головой на подвижном шаре при спонтанной локомоции животного и также перемежали регистрацию с оптогенетической стимуляцией интернейронов стриатума. Ими было показано, что каждая изученная популяция нейронов демонстрирует повышение кальциевой активности в связи с движением; максимальные изменения, начинающиеся существенно раньше инициации движения, проявили парвальбуминовые нейроны, сохраняющие высокие показатели активности на протяжении всего движения; пик активности холинергических нейронов в большей степени приурочен к завершению движения. При стимуляции парвальбуминовых нейронов наибольшие изменения в сторону усиления локомоции проявлялись на фоне состояния неподвижности животного, напротив, эффект от стимуляции холинергических нейронов наблюдался на фоне активной фазы и состоял в снижении скорости движения. Интересно, что стимуляция парвальбуминовых нейронов закономерно могла бы приводить к снижению активности проекционных нейронов, однако вместо этого наблюдался гетерогенный ответ, включающий также повышение уровня активности части проекционных нейронов, и авторы исследования делают вывод о том, что активность этих клеток важна для подавления фонового шума и выделения сигнала, значимого для иницируемого движения. Важной является выявленная исследователями связь между активностью обоих типов интернейронов и последующей популяционной активностью проекционных нейронов: было показано, что активность парвальбуминовых нейронов является предиктором снижения синхронности кальциевых событий проекционных клеток, и наоборот, активация холинергических интернейронов предшествует повышению их уровня коактивации. На основании этих данных авторы исследования делают вывод о том, что у обеих популяций интернейронов есть своя уникальная роль в процессах организации движения: парвальбуминовые нейроны способствуют инициации и поддержанию дви-

жения, а холинергические нейроны обеспечивают завершение движения, синхронизируя проекционные нейроны. В этой работе не проводилось различия между D1- и D2-экспрессирующими нейронами, и, возможно, в последующем такое уточнение прояснит механизм участия интернейронов стриатума в движении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с одной стороны, результаты различных воздействий в целом скорее свидетельствуют в пользу классических представлений о функциях прямого и непрямого пути в базальных ганглиях, с другой стороны, регистрация клеточной активности или ее коррелятов почти без исключений демонстрирует очень сходные паттерны активации двух путей в связи с движением. Последнее, в принципе, также может быть увязано с существующими взглядами на функции прямого и непрямого путей, но гипотезы такого рода предполагают исключительную степень избирательности в активности клеток стриатума (например, James et al., 2018); но тогда приходится признать названные первыми эффекты многочисленных экспериментальных манипуляций совершенно не физиологическими и, следовательно, мало что объясняющими.

На основании рассмотренных работ можно допустить, что, возможно, имеет смысл отказаться от дихотомии: способствует/препятствует выполнению движения/движений (в том числе и конкурентных), в пользу участия прямого пути в запуске спроектированного в определенном контексте действия при ключевом участии дофаминового сигнала, а для непрямого пути — в пользу его роли в обеспечении дополнительных петель обратной связи при выполнении движений, в контроле над сенсорной информацией, непосредственно связанной с выполняемым действием (что ассоциируется с функцией внимания), в координации действия и, возможно, в итоге в выработке высокоспециализированного навыка. Так, нейроны непрямого пути преимущественно получают информацию об эфферентной копии двигательной команды (Reiner et al., 2010; Wall et al., 2013). Из-за более высокого сродства D2-рецепторов к дофамину (Richfield et al., 1989, но см. также обсуждение Yapo et al., 2017) они модулируются как в результате повышения, так и

посредством снижения концентрации медиатора (Yaro et al., 2017). В приведенных в обзоре позднейших исследованиях именно манипуляции с нейронами непрямого пути часто приводили к изменениям исследовательского поведения (Alcacer et al., 2017; Durieux et al., 2012, LeBlanc et al., 2020; Lemos et al., 2016), хотя вектор этих изменений и был мало предсказуем. Именно нейроны непрямого пути проявляли изменение активности в связи со стойками в исследовании Паркера и соавт. (Parker et al., 2018). На связь с точностью действия указывают Додсон и соавт. (Dodson et al., 2016), когда обсуждают паузу в активности дофаминовых нейронов перед движением, а именно нейроны непрямого пути в большей степени чувствительны к снижению концентрации дофамина (Yaro et al., 2017). Также и мы при исследовании требующего ловкости пищедобывательного навыка у крысы выявили значимое снижение активности нейронов VTA в ключевой фазе движения животного (Ивлиева, Ивлиев, 2018).

В пользу участия непрямого пути в контроле такого рода говорят установленные недавно прямые проекции из наружного сегмента бледного шара во фронтальную кору (Saunders et al., 2015), а также тесная анатомическая (Ingham et al., 1985) и функциональная связь бледного шара с базальным передним мозгом, часто рассматриваемым как область, критичную для процессов внимания (Ingham et al., 1985; Lin et al., 2015; Ивлиев, Ивлиева, 2019; Gielow, Zaborszky, 2017). Показано, что активация нейронов бледного шара вызывает снижение импульсной активности нейронов ретикулярного ядра таламуса, также вовлеченного в функции внимания (Villalobos et al., 2016), и то, что бледный шар является главным источником когерентной активности в БГ в период глобальной мозговой активации (Sharott et al., 2005). Также было показано, что бледный шар участвует в фильтрации нерелевантной сенсорной информации (Nakajima et al., 2019) и таким образом контролирует доступ к рабочей памяти (Mc Nab, Klingberg, 2008), активность же нейронов бледного шара в определенной ситуации может предсказывать последующий шаг при выполнении животным поведенческой задачи с выбором, и, кроме того, наибольшая модуляция их активности связана с моментами, требующими максимального внимания (Schechtman et al., 2016).

Движение — ключевое звено во взаимодействии организма с окружающим миром. Это взаимодействие требует большой точности, а движение — тончайшей настройки. Из клинических исследований известно огромное множество примеров нарушений настройки такого рода, часто приводящих к катастрофическим последствиям. Возможно, одновременная активация при движении двух противоположно направленных механизмов является гарантией управляемости этого движения, по аналогии с функционированием двухпартийных систем в странах с развитой демократией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Базян А.С., Григорьян Г.А., Иоффе М.Е. Регуляция моторного поведения. Усп. физиол. наук. 2011. 41 (1): 3–25.
- Ивлиев Д.А., Ивлиева Н.Ю. Плавное снижение активности нейронов вентральной области покрышки среднего мозга в процессе выполнения пищедобывательного движения. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. 68 (3): 265–272.
<https://doi.org/10.7868/S0044467718030012>
- Ивлиев Д.А., Ивлиева Н.Ю. Активность нейронов базального крупноклеточного ядра переднего мозга крысы предсказывает результат пищедобывательного движения. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2019. 69(4): 479–492.
<https://doi.org/10.1134/S0044467719040051>
- Ивлиева Н.Ю. Участие мезокортико-лимбической дофаминергической системы в адаптивном поведении. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2010. 60 (3): 259–278.
- Майоров В.И. Функции дофамина в инструментальном условном рефлекс. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. 68 (4): 404–414.
- Майоров В.И., Серков А.Н. Активность нейронов вентральной тегментальной области среднего мозга при первом выполнении условного рефлекса активного избегания. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2016. 66 (6): 725–729.
- Albin R.L., Young A.B., Penney J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci. 1989. 12: 366–375.
- Alcacer C., Andreoli L., Sebastianutto I., Jakobsson J., Fieblinger T., Cenci M.A. Chemogenetic stimulation of striatal projection neurons modulates responses to Parkinson's disease therapy. J Clin Invest. 2017. 127 (2): 720–734.
<https://doi.org/10.1172/JCI90132>

- Alexander G.E., Crutcher M.D.* Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990. 13 (7): 266–271.
- Abudukeyoumu N., Hernandez-Flores T., Garcia-Munoz M., Arbuthnott G.W.* Cholinergic modulation of striatal microcircuits. *Eur J Neurosci.* 2019. 49 (5): 604–622.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13949>
- Assous M., Tepper J.M.* Excitatory extrinsic afferents to striatal interneurons and interactions with striatal microcircuitry. *Eur J Neurosci.* 2019. 49 (5): 593–603.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13881>
- Barbera G., Liang B., Zhang L., Gerfen C.R., Culurciello E., Chen R., Li Y., Lin D.T.* Spatially Compact Neural Clusters in the Dorsal Striatum Encode Locomotion Relevant Information. *Neuron.* 2016. 92 (1): 202–213.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.037>
- Bariselli S., Fobbs W.C., Creed M.C., Kravitz A.V.* A competitive model for striatal action selection. *Brain Res.* 2019. 1713: 70–79.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.10.009>
- Bateup H.S., Santini E., Shen W., Birnbaum S., Valjent E., Surmeier D.J., Fisone G., Nestler E.J., Greengard P.* Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010. 107 (33): 14845–14850.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1009874107>
- Bay König A., Ciriachi C., Gether U., Rickhag M.* Chemogenetic Targeting of Dorsomedial Direct-pathway Striatal Projection Neurons Selectively Elicits Rotational Behavior in Mice. *Neuroscience.* 2019. 401: 106–116.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.01.013>
- Beeler J.A.* Thorndike’s law 2.0: Dopamine and the regulation of thrift // *Frontiers in neuroscience.* 2012. 6: 116.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00116>
- Berridge K. C.* The debate over dopamine’s role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology.* 2007. 191 (3): 391–431.
- Brimblecombe K.R., Cragg S.J.* The Striosome and Matrix Compartments of the Striatum: A Path through the Labyrinth from Neurochemistry toward Function. *ACS Chem Neurosci.* 2017. 8 (2): 235–242.
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00333>
- Burke D.A., Rotstein H.G., Alvarez V.A.* Striatal Local Circuitry: A New Framework for Lateral Inhibition. *Neuron.* 2017. 96 (2): 267–284.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.019>
- Cacciapaglia F., Wightman R.M., Carelli R.M.* Rapid dopamine signaling differentially modulates distinct microcircuits within the nucleus accumbens during sucrose-directed behavior. *Journal of Neuroscience.* 2011. 31 (39): 13860–13869.
- Caveney S., Cladman W., Verellen L., Donly C.* Ancestry of neuronal monoamine transporters in the Metazoa. *Journal of Experimental Biology.* 2006. 209: 4858–4868.
<https://doi.org/10.1242/jeb.02607>
- Cazorla M., de Carvalho F.D., Chohan M.O., Shegda M., Chuhma N., Rayport S., Ahmari S.E., Moore H., Kellendonk C.* Dopamine D2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron.* 2014. 81 (1): 153–164.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.041>
- Chang C.Y., Esber G.R., Marrero-Garcia Y., Yau H.J., Bonci A., Schoenbaum G.* Brief optogenetic inhibition of dopamine neurons mimics endogenous negative reward prediction errors. *Nature neuroscience.* 2016. 19 (1): 111–116.
<https://doi.org/10.1038/nn.4191>
- Chuhma N., Mingote S., Kalmbach A., Yetnikoff L., Rayport S.* Heterogeneity in Dopamine Neuron Synaptic Actions Across the Striatum and Its Relevance for Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2017. 81 (1): 43–51.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.002>
- Chuhma N., Mingote S., Yetnikoff L., Kalmbach A., Ma T., Ztaou S., Sienna A.C., Tepler S., Poulin J.F., Ansoorge M., Awatramani R., Kang U.J., Rayport S.* Dopamine neuron glutamate cotransmission evokes a delayed excitation in lateral dorsal striatal cholinergic interneurons. *Elife.* 2018. 7. pii: e39786.
<https://doi.org/10.7554/eLife.39786>
- Civier O., Bullock D., Max L., Guenther F.H.* Computational modeling of stuttering caused by impairments in a basal ganglia thalamo-cortical circuit involved in syllable selection and initiation. *Brain Lang.* 2013. 126 (3): 263–278.
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.016>
- Cui G., Jun S.B., Jin X., Pham M.D., Vogel S.S., Lovinger D.M., Costa R.M.* Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature.* 2013. 494 (7436): 238–242.
<https://doi.org/10.1038/nature11846>
- DeLong M.R.* Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci.* 1990. 13 (7): 281–285.
- Dodson P.D., Dreyer J.K., Jennings K.A., Syed E.C., Wade-Martins R., Cragg S.J., Bolam J.P., Magill P.J.* Representation of spontaneous movement by dopaminergic neurons is cell-type selective and disrupted in parkinsonism. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2016. 113 (15): E2180–E2188.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1515941113>
- Durieux P.F., Schiffmann S.N., de Kerchove d’Exaerde A.* Differential regulation of motor control and response to dopaminergic drugs by D1R and D2R

- neurons in distinct dorsal striatum subregions. *EMBO J.* 2012. 31 (3): 640–653.
<https://doi.org/10.1038/emboj.2011.400>
- Dunwiddie T.V., Masino S.A.* The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2001. 24: 31–55.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.31>
- Flagel S.B., Clark J.J., Robinson T.E., Mayo L., Czuj A., Willuhn I., Akers C.A., Clinton S.M., Phillips P.E., Akil H.* A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature.* 2011. 469 (7328): 53–57.
<https://doi.org/10.1038/nature09588>
- Fobbs W.C., Bariselli S., Licholai J.A., Miyazaki N.L., Matikainen-Ankney B.A., Creed M.C., Kravitz A.V.* Continuous Representations of Speed by Striatal Medium Spiny Neurons. *J Neurosci.* 2020. 40 (8): 1679–1688.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1407-19.2020>
- Freeze B.S., Kravitz A.V., Hammack N., Berke J.D., Kreitzer A.C.* Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. *J Neurosci.* 2013. 33. (47): 18531–18539.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1278-13.2013>
- Fujiyama F., Unzai T., Karube F.* Thalamostriatal projections and striosome-matrix compartments. *Neurochem Int.* 2019. 125: 67–73.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.01.024>
- Fuxe K., Ferré S., Genedani S., Franco R., Agnati L.F.* Adenosine receptor-dopamine receptor interactions in the basal ganglia and their relevance for brain function. *Physiol Behav.* 2007. 92 (1–2): 210–217.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.034>
- Gagnon D., Petryszyn S., Sanchez M.G., Bories C., Beaulieu J.M., De Koninck Y., Parent A., Parent M.* Striatal Neurons Expressing D(1) and D(2) Receptors are Morphologically Distinct and Differently Affected by Dopamine Denervation in Mice. *Sci Rep.* 2017. 7 (41432).
<https://doi.org/10.1038/srep41432>
- Gangarossa G., Espallergues J., Maily P., De Bundel D., de Kerchove d'Exaerde A., Hervé D., Girault J.-A., Valjent E., Krieger P.* Spatial distribution of D1R- and D2R-expressing medium-sized spiny neurons differs along the rostro-caudal axis of the mouse dorsal striatum. *Front. Neural Circuits.* 2013. 7: 124.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00124>
- Gerfen C.R., Surmeier D.J.* Modulation of striatal projection systems by dopamine. Annual review of neuroscience. 2011. 34: 441–466.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113641>
- Gielow M.R., Zaborszky L.* The input-output relationship of the cholinergic basal forebrain. *Cell reports.* 2017. 18 (7): 1817–1830.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.01.060>
- Gong S., Zheng C., Doughty M.L., Losos K., Didkovsky N., Schambra U.B., Nowak N.J., Joyner A., Leblanc G., Hatten M.E., Heintz N.* A gene expression atlas of the central nervous system based on bacterial artificial chromosomes. *Nature.* 2003. 425 (6961): 917–925.
<https://doi.org/10.1038/nature02033>
- Graybiel A.M.* The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem.* 1998. 70 (1–2): 119–136.
- Grillner S., Robertson B.* The Basal Ganglia Over 500 Million Years. *Curr Biol.* 2016. 26 (20): R1088–R1100.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.041>
- Gritton H.J., Howe W.M., Romano M.F., DiFeliceantonio A.G., Kramer M.A., Saligrama V., Bucklin M.E., Zemel D., Han X.* Unique contributions of parvalbumin and cholinergic interneurons in organizing striatal networks during movement. *Nat Neurosci.* 2019. 22 (4): 586–597.
<https://doi.org/10.1038/s41593-019-0341-3>
- Haber S.N., Fudge J.L., McFarland N.R.* Striatoni-grostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci.* 2000. 20 (6): 2369–2382.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-06-02369.2000>
- Haber S.N.* Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016. 18 (1): 7–21.
- Hikosaka O., Takikawa Y., Kawagoe R.* Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev.* 2000. 80: 953–978.
- Hintiryan H., Foster N.N., Bowman I., Bay M., Song M.Y., Gou L., Yamashita S., Bienkowski M.S., Zingg B., Zhu M., Yang X.W., Shih J.C., Toga A.W., Dong H.W.* The mouse cortico-striatal projectome. *Nat Neurosci.* 2016. 19 (8): 1100–1114.
<https://doi.org/10.1038/nn.4332>
- Hjorth J., K.T., Kotaleski J.H.* Gap junctions between striatal fast-spiking interneurons regulate spiking activity and synchronization as a function of cortical activity. *J Neurosci.* 2009. 29 (16): 5276–5286.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6031-08.2009>
- Howe M.W., Tierney P.L., Sandberg S.G., Phillips P.E., Graybiel A.M.* Prolonged dopamine signalling in striatum signals proximity and value of distant rewards. *Nature.* 2013. 500 (7464): 575–579.
<https://doi.org/10.1038/nature12475>
- Howe M.W., Dombeck D.A.* Rapid signalling in distinct dopaminergic axons during locomotion and reward. *Nature.* 2016. 535 (7613): 505–510.
<https://doi.org/10.1038/nature18942>
- Hunnicutt B.J., Jongbloets B.C., Birdsong W.T., Gertz K.J., Zhong H., Mao T.* A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *Elife.* 2016. 5. pii: e19103.
<https://doi.org/10.7554/eLife.19103>

- Hutton S.R., Otis J.M., Kim E.M., Lamsal Y., Stuber G.D., Snider W.D. ERK/MAPK Signaling Is Required for Pathway-Specific Striatal Motor Functions. *J Neurosci*. 2017. 37 (34): 8102–8115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0473-17.2017>
- Ingham C.A., Bolam J.P., Wainer B.H., Smith A.D. A correlated light and electron microscopic study of identified cholinergic basal forebrain neurons that project to the cortex in the rat. *J Comp Neurol*. 1985. 239 (2): 176–192.
- Isomura Y., Takekawa T., Harukuni R., Handa T., Aizawa H., Takada M., Fukui T. Reward-modulated motor information in identified striatum neurons. *J Neurosci*. 2013. 33 (25): 10209–10220. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0381-13.2013>
- Ivlieva N.Yu., Ivliev D.A. Specific role of dopamine in striatum during instrumental learning. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova*. 2014. 64 (3): 251–254.
- Ivlieva N.Y., Timofeeva N.O., Ivliev D.A. The Dopamine Impels Us to Action as Suggested by the Neuronal Activity in the Ventral Tegmental Area during Avoidance Conditioning. *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2014. 1 (1-2): 54–64.
- James S.S., Papapavlou C., Blenkinsop A., Cope A.J., Anderson S.R., Moustakas K., Gurney K.N. Integrating Brain and Biomechanical Models-A New Paradigm for Understanding Neuro-muscular Control. *Front Neurosci*. 2018. 12: 39. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00039>
- Johansson Y., Silberberg G. The Functional Organization of Cortical and Thalamic Inputs onto Five Types of Striatal Neurons Is Determined by Source and Target Cell Identities. *Cell Rep*. 2020. 30 (4): 1178–1194.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.095>
- Klaus A., Martins G.J., Paixao V.B., Zhou P., Paninski L., Costa R.M. The Spatiotemporal Organization of the Striatum Encodes Action Space. *Neuron*. 2017. 95 (5): 1171–1180.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.015>
- Klug J.R., Engelhardt M.D., Cadman C.N., Li H., Smith J.B., Ayala S., Williams E.W., Hoffman H., Jin X. Differential inputs to striatal cholinergic and parvalbumin interneurons imply functional distinctions. *Elife*. 2018. 7. pii: e35657. <https://doi.org/10.7554/eLife.35657>
- Kravitz A.V., Freeze B.S., Parker P.R., Kay K., Thwin M.T., Deisseroth K., Kreitzer A.C. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*. 2010. 466 (7306): 622–626. <https://doi.org/10.1038/nature09159>
- Kreitzer A.C. Physiology and pharmacology of striatal neurons. *Annual review of neuroscience*. 2009. 32: 127–147.
- Lemos J.C., Friend D.M., Kaplan A.R., Shin J.H., Rubinstein M., Kravitz A.V., Alvarez V.A. Enhanced GABA Transmission Drives Bradykinesia Following Loss of Dopamine D2 Receptor Signaling. *Neuron*. 2016. 90 (4): 824–838. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.040>
- Langdon A.J., Sharpe M.J., Schoenbaum G., Niv Y. Model-based predictions for dopamine. *Current opinion in neurobiology*. 2018. 49: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.10.006>
- LeBlanc K.H., London T.D., Szczot I., Bocarsly M.E., Friend D.M., Nguyen K.P., Mengesha M.M., Rubinstein M., Alvarez V.A., Kravitz A.V. Striatopallidal neurons control avoidance behavior in exploratory tasks. *Mol Psychiatry*. 2020. 25 (2): 491–505. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0051-3>
- Lin S.C., Brown R.E., Hussain Shuler M.G., Petersen C.C., Kepecs A. Optogenetic Dissection of the Basal Forebrain Neuromodulatory Control of Cortical Activation, Plasticity, and Cognition. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2015. 35 (41): 13896–13903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2590-15.2015>
- Liu C., Kershberg L., Wang J., Schneeberger S., Kaeser P.S. Dopamine Secretion Is Mediated by Sparse Active Zone-like Release Sites. *Cell*. 2018. 172 (4): 706–718.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.008>
- Maia T.V., Frank M.J. An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2017. 81 (1): 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>
- Mc Nab F., Klingberg T. Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nat Neurosci*. 2008. 11 (1): 103–107.
- Mallet N., Mickle B.R., Henny P., Brown M.T., Williams C., Bolam J.P., Nakamura K.C., Magill P.J. Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron*. 2012. 74 (6): 1075–1086. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.027>
- Mandelbaum G., Taranda J., Haynes T.M., Hochbaum D.R., Huang K.W., Hyun M., Umadevi Venkataraju K., Straub C., Wang W., Robertson K., Osten P., Sabatini B.L. Distinct Cortical-Thalamic-Striatal Circuits through the Parafascicular Nucleus. *Neuron*. 2019. 102 (3): 636–652.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.035>
- Marche K., Apicella P. Changes in activity of fast-spiking interneurons of the monkey striatum during reaching at a visual target. *J Neurophysiol*. 2017. 117 (1): 65–78. <https://doi.org/10.1152/jn.00566.2016>
- Markowitz J.E., Gillis W.F., Beron C.C., Neufeld S.Q., Robertson K., Bhagat N.D., Peterson R.E., Peterson E., Hyun M., Linderman S.W., Sabatini B.L., Datta S.R. The Striatum Organizes 3D Behavior via Moment-to-Moment Action Selection. *Cell*. 2018.

- 174 (1): 44–58.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.019>
- Melzer S., Gil M., Koser D.E., Michael M., Huang K.W., Monyer H.* Distinct Corticostriatal GABAergic Neurons Modulate Striatal Output Neurons and Motor Activity. *Cell Rep.* 2017. 19 (5): 1045–1055.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.02428467898>
- Menegas W., Bergan J.F., Ogawa S.K.* Dopamine neurons projecting to the posterior striatum form an anatomically distinct subclass. *Elife.* 2015. V. 4. P. e10032.
<https://doi.org/10.7554/eLife.10032>
- Meng C., Zhou J., Papaneri A., Peddada T., Xu K., Cui G.* Spectrally Resolved Fiber Photometry for Multi-component Analysis of Brain Circuits. *Neuron.* 2018. 98 (4): 707–717.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.04.012>
- Mink J.W.* The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol.* 1996. 50 (4): 381–425.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(96\)00042-1](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(96)00042-1)
- Miyamoto Y., Katayama S., Shigematsu N., Nishi A., Fukuda T.* Striosome-based map of the mouse striatum that is conformable to both cortical afferent topography and uneven distributions of dopamine D1 and D2 receptor-expressing cells. *Brain Struct Funct.* 2018. 223 (9): 4275–4291.
<https://doi.org/10.1007/s00429-018-1749-3>
- Moriya S., Yamashita A., Kawashima S., Nishi R., Yamanaoka A., Kuwaki T.* Acute Aversive Stimuli Rapidly Increase the Activity of Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons in Awake Mice. *Neuroscience.* 2018. 386: 16–23.
<https://doi.org/10.1016/j.neurosci.2018.06.027>
- Nakajima M., Schmitt L.I., Halassa M.M.* Prefrontal Cortex Regulates Sensory Filtering through a Basal Ganglia-to-Thalamus Pathway. *Neuron.* 2019. 103 (3): 445–458.e10.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.026>
- Nambu A.* Somatotopic organization of the primate Basal Ganglia. *Front Neuroanat.* 2011. 5: 26.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00026>
- Nestler E.J., Lüscher C.* The Molecular Basis of Drug Addiction: Linking Epigenetic to Synaptic and Circuit Mechanisms. *Neuron.* 2019. 102 (1): 48–59.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.016>
- Neve K.A., Neve R.L.* Molecular biology of dopamine receptors. The dopamine receptors. Humana Press, Totowa, NJ, 1997. P. 27–76.
- Nisenbaum E.S., Wilson C.J.* Potassium currents responsible for inward and outward rectification in rat neostriatal spiny projection neurons. *J Neurosci.* 1995. 15 (6): 4449–4463.
- Oleson E.B., Gentry R.N., Chioma V.C., Cheer J.F.* Subsecond dopamine release in the nucleus accumbens predicts conditioned punishment and its successful avoidance. *The Journal of neuroscience.* 2012. 32 (42): 14804–14808.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3087-12.2012>
- Owen S.F., Liu M.H., Kreitzer A.C.* Thermal constraints on in vivo optogenetic manipulations. *Nat Neurosci.* 2019. 22 (7): 1061–1065.
<https://doi.org/10.1038/s41593-019-0422-3>
- Parker J.G., Marshall J.D., Ahanonu B., Wu Y.W., Kim T.H., Grewe B.F., Zhang Y., Li J.Z., Ding J.B., Ehlers M.D., Schnitzer M.J.* Diametric neural ensemble dynamics in parkinsonian and dyskinetic states. *Nature.* 2018. 557 (7704): 177–182.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0090-6>
- Pasquereau B., Turner R.S.* Dopamine neurons encode errors in predicting movement trigger occurrence. *Journal of neurophysiology.* 2014. 113(4): 1110–1123.
- Plotkin J.L., Goldberg J.A.* Thinking Outside the Box (and Arrow): Current Themes in Striatal Dysfunction in Movement Disorders. *Neuroscientist.* 2019. 25 (4): 359–379.
<https://doi.org/10.1177/1073858418807887>
- Poulin J.F., Caronia G., Hofer C., Cui Q., Helm B., Ramakrishnan C., Chan C.S., Dombek D.A., Deisseroth K., Awatramani R.* Mapping projections of molecularly defined dopamine neuron subtypes using intersectional genetic approaches. *Nat Neurosci.* 2018. 21 (9): 1260–1271.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0203-4>
- Puryear C.B., Kim M.J., Mizumori S.J.Y.* Conjunctive encoding of movement and reward by ventral tegmental area neurons in the freely navigating rodent. *Behavioral neuroscience.* 2010. 124 (2): 234–247.
<https://doi.org/10.1037/a0018865>
- Reiner A., Hart N.M., Lei W., Deng Y.* Corticostriatal projection neurons—dichotomous types and dichotomous functions. *Frontiers in neuroanatomy.* 2010. 4: 142.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00142>
- Richfield E.K., Penney J.B., Young A.B.* Anatomical and affinity state comparisons between dopamine D1 and D2 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience.* 1989. 30 (3): 767–777.
- Rock C., Zurita H., Wilson C., Apicella A.J.* An inhibitory corticostriatal pathway. *Elife.* 2016. 5: pii: e15890.
<https://doi.org/10.7554/eLife.15890>
- Roitman M.F., Stuber G.D., Phillips P.E., Wightman R.M., Carelli.* Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *Journal of Neuroscience.* 2004. 24 (6): 1265–1271.
- Roseberry T.K., Lee A.M., Lalive A.L., Wilbrecht L., Bonci A., Kreitzer A.C.* Cell-Type-Specific Control of Brainstem Locomotor Circuits by Basal Ganglia. *Cell.* 2016. 164 (3): 526–537.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.037>
- Salamone J.D., Correa M., Farrar A., Mingote S.M.* Effort-related functions of nucleus accumbens dopa-

- mine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*. 2007. 191 (3): 461–482.
- Saunders A., Oldenburg I.A., Berezovskii V.K., Johnson C.A., Kingery N.D., Elliott H.L., Xie T., Gerfen C.R., Sabatini B.L.* A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature*. 2015. 521 (7550): 85–89.
<https://doi.org/10.1038/nature14179>
- Schechtman E., Noblejas M.I., Mizrahi A.D., Dauber O., Bergman H.* Pallidal spiking activity reflects learning dynamics and predicts performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016. 113 (41): E6281–E6289.
- Schultz W., Ruffieux A., Aebischer P.* The activity of pars compacta neurons of the monkey substantia nigra in relation to motor activation. *Exp Brain Res*. 1983. 51: 377–387.
- Schultz W.* Updating dopamine reward signals. *Current opinion in neurobiology*. 2013. 23 (2): 229–238.
- Sharott A., Magill P.J., Bolam J.P., Brown P.* Directional analysis of coherent oscillatory field potentials in the cerebral cortex and basal ganglia of the rat. *J Physiol*. 2005. 562 (Pt 3): 951–63.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.073189>
- Shen W., Flajolet M., Greengard P., Surmeier D.J.* Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science*. 2008. 321 (5890): 848–851.
- Silkis I.* The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems*. 2001. 59 (1): 7–14.
[https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0)
- da Silva J.A., Tecuapetla F., Paixão V., Costa R.M.* Dopamine neuron activity before action initiation gates and invigorates future movements. *Nature*. 2018. 554 (7691): 244–248.
<https://doi.org/10.1038/nature25457>
- Smith Y., Raju D., Nanda B., Pare J.F., Galvan A., Wichmann T.* The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states. *Brain Res Bull*. 2009. 78 (2–3): 60–68.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.08.015>
- Smith J.B., Klug J.R., Ross D.L., Howard C.D., Holton N.G., Ko V.I., Hoffman H., Callaway E.M., Gerfen C.R., Jin X.* Genetic-Based Dissection Unveils the Inputs and Outputs of Striatal Patch and Matrix Compartments. *Neuron*. 2016. 91 (5): 1069–1084.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.07.046>
- Steinberg E.E., Keiflin R., Boivin J.R., Witten I.B., Deisseroth K., Janak P.H.* A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Nature neuroscience*. 2013. 16 (7): 966–973.
<https://doi.org/10.1038/nn.3413>
- Straub C., Saulnier J.L., Bègue A., Feng D.D., Huang K.W., Sabatini B.L.* Principles of Synaptic Organization of GABAergic Interneurons in the Striatum. *Neuron*. 2016. 92 (1): 84–92.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.007>
- Taverna S., Ilijic E., Surmeier D.J.* Recurrent collateral connections of striatal medium spiny neurons are disrupted in models of Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*. 2008. 28 (21): 5504–5512.
- Tecuapetla F., Jin X., Lima S.Q., Costa R.M.* Complementary Contributions of Striatal Projection Pathways to Action Initiation and Execution. *Cell*. 2016. 166 (3): 703–715.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032>
- Tepper J.M., Koós T., Ibanez-Sandoval O., Tecuapetla F., Faust T.W., Assous M.* Heterogeneity and Diversity of Striatal GABAergic Interneurons: Update 2018. *Front Neuroanat*. 2018. 12 (91):
<https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00091>
- Trudeau L.E., Hnasko T.S., Wallén-Mackenzie A., Morales M., Rayport S., Sulzer D.* The multilingual nature of dopamine neurons. *Prog Brain Res*. 2014. 211: 141–164.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63425-2.00006-4>
- Tsai H.C., Zhang F., Adamantidis A., Stuber G.D., Bonci A., de Lecea L., Deisseroth K.* Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*. 2009. 324 (5930): 1080–1084.
<https://doi.org/10.1126/science.1168878>
- Tye K.M., Mirzabekov J.J., Warden M.R., Ferenczi E.A., Tsai H.C., Finkelstein J., Kim S.Y., Adhikari A., Thompson K.R., Andalman A.S., Gunaydin L.A., Witten I.B., Deisseroth K.* Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behavior. *Nature*. 2013. 493 (7433): 537–541.
<https://doi.org/10.1038/nature11740>
- Varazzani C., San-Galli A., Gilardeau S., Bouret S.* Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *Journal of Neuroscience*. 2015. 35 (20): 7866–7877.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0454-15.2015>
- Villalobos N., Oviedo-Chávez A., Alatorre A., Ríos A., Barrientos R., Delgado A., Querejeta E.* Striatum and globus pallidus control the electrical activity of reticular thalamic nuclei. *Brain Res*. 2016. 1644: 258–266.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.05.032>
- Wall N.R., De La Parra M., Callaway E.M., Kreitzer A.C.* Differential innervation of direct-and indirect-pathway striatal projection neurons. *Neuron*. 2013. 79 (2): 347–360.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.05.014>
- Watabe-Uchida M., Zhu L., Ogawa S.K., Vamanrao A., Uchida N.* Whole-brain mapping of direct inputs

- to midbrain dopamine neurons. *Neuron*. 2012. 74 (5): 858–873.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.017>
- Watabe-Uchida M., Eshel N., Uchida N.* Neural Circuitry of Reward Prediction Error. *Annu Rev Neurosci*. 2017. 40: 373–394.
- Wise R.A.* Dual roles of dopamine in food and drug seeking: the drive-reward paradox. *Biological psychiatry*. 2013. 73 (9): 819–826.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.09.001>
- Wise R.A., Bozarth M.A.* Brain mechanisms of drug reward and euphoria. *Psychiatric medicine*. 1985. 3 (4): 445–460.
- Yamin H.G., Stern E.A., Cohen D.* Parallel processing of environmental recognition and locomotion in the mouse striatum. *J Neurosci*. 2013. 33 (2): 473–484.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4474-12.2013>
- Yapo C., Nair A.G., Clement L., Castro L.R., Hellgren Kotaleski J., Vincent P.* Detection of phasic dopamine by D1 and D2 striatal medium spiny neurons. *J. Physiol*. 2017 595 (24): 7451–7475.
<https://doi.org/10.1113/JP274475>
- Zingg B., Hintiryan H., Gou L., Song M.Y., Bay M., Bienkowski M.S., Foster N.N., Yamashita S., Bowman I., Toga A.W., Dong H.W.* Neural networks of the mouse neocortex. *Cell*. 2014. 156 (5): 1096–1111.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.023>

THE ROLE OF STRIATUM IN VOLUNTARY MOVEMENT ORGANIZATION

N. Yu. Ivlieva[#]

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

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

The striopallidal system is a key structure in the regulation of motor behavior (Bazyan et al., 2011); however, the mechanisms and specificity of its participation in the organization of movement have not been clarified even in general terms. In recent years, numerous molecular genetic approaches have been developed to study the functions of the striatum; the results of these studies shed light on the organization of relevant connections and on the functions of its individual elements and thus further sharpened the main contradictions in the views on the role of the striopallidal system in motor behavior; first of all, this concerns the functions of neurons giving rise to the direct and indirect pathways, as well as the participation of the dopaminergic system in the organization of movement. This paper provides a brief overview of new data on the connections of the striatum and reviews recent studies in which, firstly, the focus was on motor function and, secondly, learning was not explicitly present in the experimental paradigm.

Keywords: striatum, movement, direct pathway, indirect pathway, basal ganglia, dopamine, acetylcholine, locomotion, substantia nigra

УДК 612.822.3

ПАМЯТЬ: АКСИОМАТИКА И ФАКТЫ

© 2021 г. Ю. И. Аршавский*

Калифорнийский Университет, г. Сан Диего, США

*e-mail: yarshavs@ucsd.edu

Поступила в редакцию 28.09.2020 г.

После доработки 22.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Принято считать, что нейрофизиология является в основном экспериментальной наукой, знания которой базируются на достоверных фактах. Однако, если мы обратимся к нейрофизиологии сложных и до сих пор малопонятных механизмов высших (когнитивных) функций головного мозга животных и особенно человека (таких как память, генерация и восприятие речи, формирование абстрактных понятий и т.п.), то увидим, что парадоксальным образом знания в этой области в значительной степени базируются на априорной аксиоматике. Общеизвестные аксиомы во многом определяют направление экспериментальных исследований и интерпретацию полученных результатов. Больше того, исследователи зачастую игнорируют или “забывают” полученные ими факты, если они противоречат общепризнанной аксиоматике. В настоящей статье я проиллюстрирую сказанное на примере изучения механизмов формирования и хранения памяти. Эта функция мозга исследовалась особенно интенсивно, поскольку в отличие от многих других когнитивных функций память существует как у человека, так и у животных. Хотя память исследовалась на животных, принадлежащих к разным биологическим типам, я буду обсуждать результаты, полученные при изучении декларативной (*explicit*) памяти у человека и млекопитающих животных.

Ключевые слова: память, гипотеза синаптической пластичности, долговременная потенциация, реконсолидация памяти, стабильность синапсов, эпилепсия, концептуальные нейроны

DOI: 10.31857/S0044467721020039

ОСНОВНАЯ АКСИОМАТИКА

В 1949 г. D. Hebb предложил гипотезу, согласно которой память формируется в виде изменений силы синаптических связей между одновременно возбуждающимися нейронами (Hebb, 1949). Позднее его гипотеза была кратко сформулирована следующим образом: “*Fire together, wire together*”. Эта гипотеза синаптической пластичности (ГСП) была с энтузиазмом воспринята научной общественностью, участвующей в изучении нейронных механизмов памяти (Скребицкий, Чепкова, 1999; Asok et al., 2019; Chen, Tonegawa, 1997; Kandel et al., 2014; Martin et al., 2000; Mayford et al., 2012; Poo et al., 2016; Silva, 2003). Всеобщее признание ГСП превратили ее из гипотезы в безоговорочную аксиому. Как сказано в одном из обзоров: “*It has seemed almost axiomatic that learning and memory must be*

expressed as a change in synaptic function and form” (Bailey, 1999). И еще одна цитата, дополняющая сказанное: “*Activity-dependent synaptic plasticity is induced at appropriate synapses during memory formation, and is both necessary and sufficient for the information storage underlying the type of memory mediated by the brain area in which that plasticity is observed*” (Martin et al., 2000).

ГСП не единственная аксиома, принятая исследователями, изучающими механизм памяти. T.V. Bliss и T. Lomo (1973) в опытах на наркотизированных кроликах показали, что кратковременное высокочастотное электрическое раздражение перфорантного пути, идущего к зубчатой извилине гиппокампа, вызывает продолжительную (от 30 мин до 10 ч) потенциацию постсинаптического ответа. Авторы предположили, что этот искус-

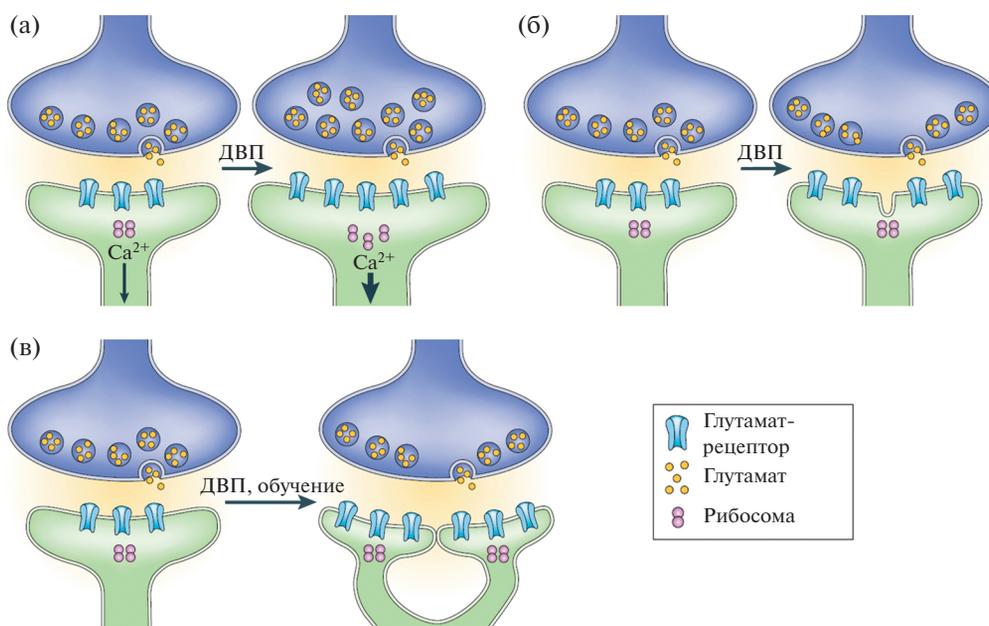


Рис. 1. Примеры структурных изменений синапсов, образованных глутаматэргическими волокнами на грибовидных шипиках дендритов пирамидных клеток гиппокампа, при долговременной потенциации или формировании памяти. (а) – увеличение головки шипика (Van Harrevel, Fifkova, 1975; Fifkova, Anderson, 1981; Fifkova, Van Harrevel, 1977). (б) – частичное расщепление головки шипика (Toni et al., 1999). (в) – увеличение числа шипиков (Engert, Bonhoeffer, 1999; Leuner et al., 2003). Изменения морфологии шипиков могли сопровождаться увеличением количества глутаматных рецепторов и числа рибосом в шипиках. Модифицировано из (Lamprecht, LeDoux, 2004).

Fig. 1. Examples of structural changes in synapses formed by glutamatergic fibers on the mushroom-like spines of the pyramidal cell dendrites of the hippocampus during long-term potentiation or learning. (a) – increase in spine head (Van Harrevel, Fifkova, 1975; Fifkova, Anderson, 1981; Fifkova, Van Harrevel, 1977). (б) – spine perforation (Toni et al., 1999). (в) – increase in the number of spine (Engert, Bonhoeffer, 1999; Leuner et al., 2003). These changes in spine morphology are accompanied by alterations in the number of glutamate receptors and increases in ribosomes within spines. Modified from (Lamprecht, LeDoux, 2004).

ственный феномен, получивший название “долговременная потенциация”, ДВП (*long-term potentiation, LTP*), может иметь отношение к механизму формирования и хранения памяти. Это предположение было еще менее очевидным, чем предыдущее. Продолжительность ДВП измеряется часами. Между тем декларативная память о фактах и событиях, как все знают из своего повседневного опыта, может храниться годами, а иногда всю жизнь. У животных поведенческие навыки, приобретенные в раннем возрасте, также, по видимому, сохраняются на протяжении всей жизни, поскольку от этого зависит их выживание. Так ли естественно предполагать, что длящаяся часами ДВП имеет отношение к такой перманентной памяти? Тем не менее идея, что ДВП (а также присоединившаяся к ней позднее долговременная депрессия (Collingridge et al., 2010)) является экспериментальной моделью памяти, была воспринята научной общественностью с таким же

энтузиазмом, как ГСП, и также возведена в ранг непререкаемой аксиомы (Kandel et al., 2014; Mayford et al., 2012; Lynch, 2004; Neves et al., 2008; Nicoll, 2017). Для иллюстрации я приведу две цитаты, отражающие общепринятую точку зрения:

“*LTP provides an important key to understanding the cellular and molecular mechanisms by which memories are formed and stored.*” (Malenka, Nicoll, 1999) и

“*Long-term potentiation (LTP) has been the gold standard synaptic model for mammalian memory mechanisms.*” (Abraham, Williams, 2003).

В результате изучение нейронных механизмов реальной памяти было в большой степени подменено изучением механизма происхождения ДВП.

Аксиоматика, принятая при изучении механизмов памяти, наглядно показана на рис. 1. В данной статье я постараюсь показать несостоятельность этой аксиоматики. В действи-

тельности вся совокупность экспериментальных и клинических данных показывает, что память формируется и хранится не как изменение силы синаптических связей между нейронами, а на внутриклеточном уровне, и надежно защищена от текущей синаптической активности. Эту идею я уже высказывал в своей предыдущей статье, опубликованной в “Журнале высшей нервной деятельности” (Аршавский, 2011) (см. также (Peña de Ortiz, Arshavsky, 2001; Arshavsky, 2006, 2017)). Здесь я приведу дополнительные факты, в большой степени появившиеся в последнее десятилетие, которые показывают неправомочность общепринятой аксиоматики, а также проанализирую причины ее незыблемости.

ПАМЯТЬ И ГИПОТЕЗА СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

В истории изучения памяти было принято немало попыток экспериментально подтвердить гипотезу, что в ее основе лежит ДВП. Поскольку молекулярные механизмы ДВП изучены достаточно детально, были разработаны методы фармакологического и генетического подавления или, что реже, усиления ДВП. Затем эти методы были тестированы в поведенческих опытах, чтобы оценить их влияние на память животного. Одна из первых работ такого рода была выполнена R. Morris и др. (1986). Они исследовали действие хронического внутривенного введения AP5 (amino-5-phosphonovaleric acid) — ингибитора глутаматэргических NMDA-рецепторов, активация которых необходима для возникновения ДВП в гиппокампе, — на способность крыс к обучению пространственной ориентации в водном лабиринте. Было обнаружено, что AP5 полностью блокирует способность животных к обучению этой гиппокамп-зависимой задаче. Поскольку эта работа неоднократно подвергалась критике (см. (Bannerman et al., 2014)), лаборатория, возглавляемая R. Morris, представила дополнительные доказательства, что действие AP5 на пространственную память обусловлено именно подавлением ДВП в гиппокампе, а не побочными эффектами типа нарушения моторных или сенсорных функций (Morris et al., 2013). Однако вся аргументация этих авторов базируется на аксиоме, что утрата пространственной памяти, вызванная блокадой NMDA-рецепторов, зависит исключительно от подавления ДВП. Между тем естественно

предположить, что блокада этого важного класса рецепторов может вести не только к подавлению ДВП в гиппокампе, но и к серьезным нарушениям его функционирования. Это предположение означает, что эффект блокады NMDA-рецепторов может быть эквивалентен эффекту по крайней мере частичной резекции гиппокампа. В этом случае неудивительно, что хроническое действие AP5 вело к потере некоторых видов гиппокамп-зависимой памяти.

Генерация ДВП связана с активацией NMDA-рецепторов в постсинаптической мембране и входением в нейроны ионов Ca^{2+} (рис. 1 (а)), которые в свою очередь вызывают каскад реакций, ведущих к активации ряда протеинкиназ (calcium-calmodulin kinase II, CaMKII; protein kinase A, PKA; mitogen-activated protein kinase, MAPK; protein kinase C, PKC и др.), фосфатаз и транскрипционных факторов (Chen, Tonegawa, 1997; Kandel et al., 2014; Mayford et al., 2012; Poo et al., 2016; Silva, 2003). С разработкой методики получения генетически модифицированных животных (обычно мышей) появилось большое количество работ, в которых избирательно выключали (*gene knockout*) или увеличивали активность генов, экспрессирующих протеины, прямо или косвенно вовлеченных в генерацию ДВП. Результаты этих работ оказались неоднозначными. Одни исследователи в опытах на трансгенных животных показали, что, в соответствии с общепризнанной аксиоматикой, блокада активности NMDA-рецепторов, CaMKII, PKA и других факторов, вовлеченных в генерацию ДВП, подавляла по крайней мере некоторые виды памяти (Abel et al., 1997; Giese et al., 1998; Tsien et al., 1996)¹, тогда как повышение экспрессии NMDA-рецепторов увеличивало ДВП и способность к обучению (Tang et al., 1999) (см. обзоры литературы (Kandel et al., 2014; Lynch, 2004; Mayford et al., 2012; Tsien, 2000)). Однако другие авторы не обнаружили корреляции

¹ Надо заметить, что сделанное выше замечание относительно работ с фармакологической блокадой NMDA-рецепторов целиком относится и к этим исследованиям. Их авторы исходят из молчаливого допущения, что амнестический эффект блокады NMDA-рецепторов или протеинкиназ зависит исключительно от подавления ДВП. Однако нельзя исключить, что блокада рецепторов или протеинкиназ, играющих важную роль в функционировании нейронов, может вести к серьезным нарушениям работы гиппокампа со всеми вытекающими отсюда последствиями.

между ДВП и памятью. Так, было показано, что нокаут NMDA-рецепторов вызывал утрату гиппокамп-зависимой памяти у мышей, содержащихся в стандартных условиях, но оказывался неэффективным у мышей, которых ежедневно помещали в условия так называемой обогащенной среды (Rampon et al., 2000). Этот факт аналогичен другому результату, показавшему, что внутрижелудочковое введение AP5 не влияет на пространственное обучение животных в лабиринте, если они предварительно обучались в другом лабиринте (Bannerman et al., 1995). Оба эти результата плохо согласуются с представлением о взаимосвязи между ДВП и памятью. Больше того, были описаны факты, прямо противоречащие этому представлению. Например, у трансгенных мышей с нокаутом гена, экспрессирующего нейротрофический фактор мозга (Montkowski, Holsboer, 1997), или с повышенной экспрессией одной из двух субъединиц (NR2D), формирующих NMDA-рецептор (Okabe et al., 1998), наблюдалось подавление ДВП, не сопровождавшееся нарушениями пространственной памяти. В других работах у мышей вызывали нокаут гена, экспрессирующего белок PSD-95, который в постсинаптической мембране связан с NMDA-рецепторами. Хотя у этих мутантных животных имело место увеличение ДВП в гиппокампе, у них отсутствовала способность к обучению пространственной ориентации в водном лабиринте (Migaud et al., 1998; Nithianantharajah et al., 2013) (другие примеры, демонстрирующие отсутствие корреляции между ДВП в гиппокампе и способностью к обучению гиппокамп-зависимым задачам, описаны в обзорах (Bannerman et al., 2014; Brakebusch et al., 2002; Gallistel, Matzel, 2013; Grant, 2018)).

Экспериментальные результаты, противоречащие идее об обязательной корреляции между ДВП и памятью, никоим образом не поколебали существующую аксиоматику. Эти результаты либо пытались объяснить, хотя и не очень вразумительно, в рамках принятых представлений, либо их просто игнорировали.

ПАМЯТЬ И ФЕНОМЕН РЕКОНСОЛИДАЦИИ

Я уже писал о феномене реконсолидации в предыдущей публикации (Аршавский, 2011) и хочу вернуться к нему здесь, поскольку обсуждение механизма реконсолидации памяти как нельзя лучше иллюстрирует ситуацию,

сложившуюся в этой области. Как известно, консолидация долговременной памяти — это сложный биохимический процесс, включающий дополнительный синтез белка. Ингибиторы синтеза белка или мРНК, введенные животному непосредственно после его обучения, например, выработки условного рефлекса, блокируют консолидацию долговременной памяти, но не влияют на кратковременную память (Анохин, 1997; Davis, Squire, 1984; Hernandez, Abel, 2008; McGaugh, 2000). Этот результат обычно рассматривается как важный аргумент в пользу ГСП.

В опытах на мышах и цыплятах было показано, что ингибиторы синтеза белка не только препятствуют консолидации памяти, но также ведут к подавлению консолидированной памяти, если действуют после ее воспроизведения (Литвин, Анохин, 1999; Муравьева, Анохин, 2006; Judge, Quartermain, 1982). Эти и другие результаты привели к заключению, что энграммы памяти дестабилизируются после их воспроизведения, и требуется дополнительный синтез белка для их реконсолидации (см. обзоры (Anokhin, 2002; Sara, 2000)). Интерес к явлению реконсолидации памяти увеличился в связи с публикацией работы К. Nader и др. (2000). В опытах на крысах они изучали эффект инъекции ингибитора белкового синтеза (анизомидина) в область миндалины после воспроизведения ранее выработанной условной оборонительной реакции на звук (*“Pavlovian fear conditioning”*). Если анизомидин инъецировали сразу после воспроизведения оборонительной реакции, эффект последующих условных сигналов был подавлен. Между тем аналогичная инъекция анизомидина через 6 ч после воспроизведения условной реакции не влияла на память животных. Закljučая абстракт своей статьи, авторы написали: *“These findings are not predicted by traditional theories of memory consolidation”*. Не совсем понятно, почему слово “теория” было написано во множественном числе. Как в настоящее время, так и во время публикации статьи существовала только одна теория, точнее гипотеза, памяти — ГСП, согласно которой долговременная память консолидируется в виде структурных изменений межнейронных синаптических связей (рис. 1). Надо признать, что феномен реконсолидации действительно никак не согласуется с ГСП. Трудно представить, что структурные изменения синаптических связей, сформировавшиеся в процессе консолидации памяти,

нарушаются после ее воспроизведения, а затем самопроизвольно восстанавливаются за счет дополнительного белкового синтеза.

Хотя К. Nader и соавт. признали, что полученные ими результаты не предсказываются традиционными теориями консолидации памяти, уже в своей следующей статье они утверждали, что в основе формирования условной оборонительной реакции лежат синаптическая пластичность и ДВП:

“Progress in elucidating the neural system underlying fear conditioning has in recent years been paralleled by great strides in our understanding of the cellular and molecular basis of synaptic plasticity, including LTP” (Schafe et al., 2001).

При этом авторы отмечают, что существуют трудности в интерпретации феномена реконсолидации, но считают, что они должны быть преодолены исключительно в рамках ГСП. Приверженность общепризнанной аксиоматике оказалась сильнее экспериментальных фактов.

ПАМЯТЬ И СТАБИЛЬНОСТЬ СИНАПТИЧЕСКИХ СВЯЗЕЙ

Как упоминалось выше, память отличается высокой стабильностью. Она может храниться на протяжении многих лет, а зачастую и всю жизнь. Подобно тому как люди различаются по своим музыкальным, математическим и другим способностям, они различаются по своей памяти. Встречаются не только люди с абсолютным музыкальным слухом, но и с абсолютной памятью. Они помнят наизусть прочитанные книги или услышанные тексты, могут в деталях описать каждый день своей жизни и т.п. (Лурия, 1968; Parker et al., 2006; Treffert, Christensen, 2005). Например, человек по имени Kim Peek помнил наизусть все (~9000) прочитанные им книги, начиная с книг, которые были прочитаны ему матерью в возрасте 1.5 лет (Treffert, Christensen, 2005). Это не единственный случай такой феноменальной памяти. Люди моего поколения хорошо знакомы с рассказами Ираклия Андроникова. Один из них посвящен известному музыковеду И.И. Соллертинскому. По свидетельству Андроникова, Соллертинский мог воспроизвести наизусть наугад названную страницу из произведения русской классики (к этому можно добавить, что он знал, т.е. хранил в своей памяти, двадцать шесть языков и сто диалектов). Совершенно очевидно, что в основе такой стабильной памяти долж-

ны лежать столь же стабильные механизмы. В настоящем разделе я рассмотрю вопрос о стабильности предполагаемых структурных изменений синаптических связей, которые, согласно ГСП, являются носителями (энграммами) памяти.

Долговечность памяти всегда представляла проблему для ГСП, и исследователи, работающие в этой области, были вынуждены создавать дополнительные гипотезы для ее объяснения. Я приведу несколько примеров таких гипотез. Анализируя механизм консолидации долговременной памяти, Н. Wang и др. (2006) пришли к заключению, что однократного каскада реакций, инициируемых активацией NMDA-рецепторов, ведущего к дополнительному синтезу соответствующих белков, недостаточно для устойчивого изменения синаптических связей. Для объяснения долговременных изменений структуры синапсов они предложили гипотезу повторного синаптического подкрепления (*synaptic reentry reinforcement hypothesis*). По мнению авторов, такие повторные подкрепления могут иметь место при спонтанных воспроизведениях памяти или во время фазы быстрого сна, когда происходит синхронное возбуждение больших массивов нейронов.

Другие исследователи предполагают, что долговременные структурные изменения синаптических связей контролируются строго локализованным дендритным синтезом соответствующих белковых молекул (Asok et al., 2019; Bramham, 2008; Rayman, Kandel, 2017; Si, Kandel, 2016; Steward, Schuman, 2001; см. рис. 1). Согласно E.R. Kandel и соавт., эта устойчивая, локальная трансляция мРНК поддерживается цитоплазматическими полиаденил элемент-связывающими протеинами (cytoplasmic polyadenylation element-binding proteins, CPEBs), обладающими прион-подобными свойствами (Asok et al., 2019; Rayman, Kandel, 2017; Si, Kandel, 2016).

Наиболее перспективная гипотеза была предложена F. Crick (1984) и H.P. Davis и L.R. Squire (1984), которые предположили, что механизм консолидации долговременной памяти базируется на модификации молекулы ДНК. Эта идея была конкретизирована R. Holliday (1999), считавшим, что консолидация памяти обусловлена метилированием ДНК. К настоящему времени гипотеза о эпигенетических механизмах памяти подтверждена экспериментально. В опытах, выполненных главным образом на грызунах, пока-

зано, что формирование памяти связано с метилированием/деметилением ДНК и изменением (ацетилизацией, фосфорилированием и метилированием) ассоциированных с ней гистонов (Бородинова, Балабан, 2020; Burns, Gräff, 2021; Campbell, Wood, 2019; Gräff, Mansuy, 2008; Levenson, Sweatt, 2005; Li et al., 2013; Miller et al., 2010; Zovkic, 2021; Zovkic et al., 2013). В соответствии с существующей аксиоматикой считается, что эти эпигенетические модификации хроматина ведут к устойчивым изменениям структуры синаптических связей.

Фактически все эти гипотезы негласно подразумевают, что у взрослых организмов, имеющих определенную память, существует два типа синапсов: обладающие высокой пластичностью нативные синапсы, сформировавшиеся в процессе развития мозга в результате реализации генетических программ, и более ригидные синапсы, сформировавшиеся в процессе обучения и консолидации памяти. К этой проблеме я вернусь ниже, а сейчас рассмотрю вопрос о том, что реально известно о структурных изменениях синапсов в процессе формирования памяти. Декларативная память формируется и хранится главным образом в медиальной височной доле, включающей гиппокамп, и в ассоциативных зонах префронтальной, височной, теменной и затылочной долей неокортекса (Eichenbaum, 2000; Frankland, Bontempi, 2005; Squire, 2009, Squire et al., 2015). Когда говорят о структурных изменениях синапсов в процессе формирования памяти, в основном имеют в виду синапсы, образованные глутаматэргическими волокнами на шипиках апикальных и базальных дендритов пирамидных клеток, локализованных в этих областях мозга (рис. 1). Дендритные шипики имеют разную форму: нитевидные шипики с небольшим утолщением на конце, короткие шипики без выраженной шейки, грибовидные шипики (рис. 1) и более сложные, разветвленные шипики (Holtmaat, Svoboda, 2009). Основные результаты о структурных изменениях синапсов получены не при изучении реальной памяти, а при изучении ДВП. В этом можно убедиться, обратившись к обзорам литературы на данную тему (Bailey et al., 2015; Lamprecht, LeDoux, 2004; Suratkal et al., 2021). Иллюстрацией сказанного является также рис. 1. Изменения структуры синапсов, показанные на этом рисунке, базируются на шести экспериментальных работах, пять из которых были по-

священы изучению ДВП. При этом в качестве одного из излюбленных объектов использовали тонкие (~350 микрон толщиной) срезы гиппокампа грызунов. Только результаты одной из работ были получены при реальном обучении животных, причем в этой работе морфологию синапсов исследовали уже на следующий день после окончания обучения (Leuner et al., 2003). Таким образом, ни о какой долговременности структурных изменений синаптических связей в этих работах речи не идет.

Сравнительно немногочисленные исследования структурных изменений синапсов при формировании реальной долговременной памяти дали неоднозначные результаты. Я приведу только несколько примеров. L. Restivo и др. (2009) изучали влияние выработки условной оборонительной реакции у мышей на плотность шипиков пирамидных клеток в гиппокампе и неокортексе (передняя поясная кора). В соответствии с предсказаниями ГСП они нашли, что выработка оборонительной реакции ведет к быстрому и сравнительно непродолжительному увеличению плотности шипиков в гиппокампе и к более медленному, но устойчивому увеличению плотности шипиков в неокортексе. Однако другие авторы получили прямо противоположный результат. Так, J. Sanders и др. (2012), изучавшие условную оборонительную реакцию в тех же экспериментальных условиях, что и предыдущие авторы, обнаружили, что выработка оборонительной реакции ведет не к увеличению, а к уменьшению числа шипиков у пирамидных клеток гиппокампа. Методом двухфотонной лазерной сканирующей микроскопии (2PLSM) было показано, что оборонительная реакция также сопровождается устойчивым уменьшением числа шипиков в ассоциативной области фронтальной доли неокортекса (Lai et al., 2012). Наконец, авторы недавней работы вообще не обнаружили изменений плотности шипиков у пирамидных клеток гиппокампа при обучении крыс пространственной ориентации в лабиринте (Craig et al., 2020). Единственный вывод, который можно сделать из этих противоречивых фактов — в настоящее время невозможно сделать никаких определенных выводов о структурных изменениях синапсов при формировании декларативной (*explicit*) памяти у животных.

Между тем результаты, полученные с изобретением двухфотонной лазерной мик-

роскопии, позволяющей в течение длительного времени (от нескольких дней до месяца) прижизненно наблюдать морфологию шипиков дендритов клеток коры головного мозга, показали, что стабильная память едва ли хранится в виде изменения силы синаптических связей. Было обнаружено, что у взрослых животных синапсы, образованные глутаматэргическими волокнами на шипиках дендритов пирамидных клеток, крайне нестабильны: одни шипики втягиваются и вместо них вырастают другие шипики, с которыми входящие волокна формируют новые синапсы. Согласно А. Attardo и соавт. (2015), продолжительность жизни шипиков пирамидных клеток гиппокампа равна одной-двум неделям; шипики сложной формы более устойчивы, чем простые шипики. Сходные результаты, свидетельствующие о нестабильности шипиков пирамидных клеток гиппокампа в отсутствие какого-либо специального обучения, были получены другими авторами (Gu et al., 2014; Pfeiffer et al., 2018).

Более стабильными оказались синапсы пирамидных клеток в неокортексе. По данным J.T. Trachtenberg и соавт. (2002), изучавших дендриты пирамидных клеток, локализованных в 5-м слое соматосенсорной коры мышей, только ~50% шипиков сохранялись на протяжении месяца. Согласно расчетам авторов, средняя продолжительность жизни этой устойчивой фракции шипиков равна 120 дням. В этой же лаборатории было обнаружено, что в зрительной коре устойчивая фракция составляет ~73% (Holtmaat et al., 2005), тогда как, по данным J. Grutzendler и соавт. (2002), устойчивая фракция шипиков, время полужизни которых оценивается в 13 мес, равна ~96%. Наименьшая устойчивость синапсов пирамидных клеток была найдена в слуховой коре, где ~60% шипиков обновляется в течение трех недель (Loewenstein et al., 2015). Как отмечает большинство авторов, даже шипики устойчивой фракции нельзя назвать полностью стабильными, поскольку они непрерывно меняют свои размеры и форму. В свою очередь это ведет к изменению количества глутаматных рецепторов в постсинаптической мембране и, следовательно, к изменению силы синаптических связей (Noguchi et al., 2011). Описанная изменчивость шипиков, по-видимому, обусловлена собственными свойствами пирамидных клеток, поскольку она наблюдалась не только в нормальных условиях, но и при блокаде

синаптической активности (Nagaoka et al., 2016).

Экспериментальные результаты, свидетельствующие о спонтанной изменчивости синаптических связей, детально описаны в обзорах (Choquet, Triller, 2013; Mongillo et al., 2017; Ziv, Brenner, 2018). Эти результаты никак не согласуются с ГСП. Память, дающая возможность хранить в мозге содержание тысяч книг, десятки различных языков, события каждого прожитого дня, едва ли базируется на такой зыбкой основе, как изменение синаптических связей. Для подтверждения этих слов я процитирую авторов одного из упомянутых обзоров:

“We reviewed some of the recent evidence supporting the synaptic trace theory of memory. This theory agrees with our everyday intuition that information is stored for long-periods of time in elements that are physically as stable as possible Yet, we pointed out a substantial challenge to this theory, the fact that the ‘stable’ elements of this theory – the synapses, are in fact highly volatile. ... Thus, the question of how the brain maintains functional stability with volatile elements remains a fundamental puzzle in neuroscience” (Mongillo et al., 2017).

Несмотря на убедительность такого заключения, факты, описанные в данном разделе, также не оказали никакого влияния на существующую аксиоматику. Напротив, были предприняты достаточно искусственные теоретические попытки совместить факты, свидетельствующие о стабильности декларативной памяти и имманентной нестабильности синаптических связей, с ГСП (Acker et al., 2019; Fauth, van Rossum, 2019).

ПАМЯТЬ И ЭПИЛЕПСИЯ

Основным свидетельством неправомерности ГСП является устойчивость памяти к генерализованным эпилептическим припадкам, в частности, к припадкам, источник которых находится в медиальной височной доле. В основе этих припадков лежат повторяющиеся, высокочастотные, синхронные разряды нейронов (Alarcón et al., 2012; Alvarado-Rojas et al., 2013). Частота импульсов внутри нейронных разрядов сопоставима с частотой стимулов, используемой для получения ДВП. В опытах на животных было показано, что фармакологически вызванные приступы эпилептоподобной активности вызывают в гиппокампе ДВП (*epileptic long-term potentiation*), аналогичную той, которая имеет место

при электрической стимуляции нервных волокон (Ben-Ari, Represa, 1990; Lopantsev et al., 2009). С точки зрения существующей аксиоматики это означает, что у больных эпилепсией каждый приступ должен вызывать хаотические изменения силы межнейронных синаптических связей в структурах, вовлеченных в эпилептическую активность. В свою очередь это должно вести к деструкции энграмм памяти, сформировавшихся в нейронных сетях в результате изменения силы синаптических связей после предыдущего приступа. Тем самым, согласно предсказанию общепризнанной аксиоматики, у людей, страдающих от периодически повторяющихся генерализованных припадков, берущих начало в медиальной височной доле и распространяющихся на близлежащие неокортикальные структуры, включая височную и фронтальную доли, память должна полностью или почти полностью отсутствовать. Однако это предсказание не соответствует действительности. Даже после очень сильных припадков больные ничего не помнят только о том, что происходило непосредственно перед и во время эпилептического приступа, тогда как память обо всем произошедшем в течение основного времени, прошедшего после предыдущего приступа, не страдает. Наблюдающиеся иногда после эпилептического приступа более серьезные провалы в памяти обычно носят обратимый характер. Я приведу два примера, свидетельствующих об устойчивости памяти к эпилептическим припадкам.

Первый пример – это случай пациента, известного под инициалами Н.М. Важность этого случая определяется тем, что он воочию показал, что память является самостоятельной функцией мозга с собственной локализацией. По свидетельству L.R. Squire (2009), только его первое описание (Scoville, Milner, 1957) цитировалось ~2500 раз. Однако здесь я хочу обратить внимание на другой аспект этого случая. Небольшие эпилептические припадки появились у пациента Н.М. в 10 лет. В 15 лет к ним добавились сильные генерализованные приступы, частота которых с возрастом увеличивалась. К 27 годам, когда ему осуществили двустороннюю резекцию медиальной височной доли, включая большую часть гиппокампа, частота сильных приступов достигла примерно одного раза в неделю. Как известно, операция привела к полной антероградной амнезии (Scoville, Milner, 1957). Послеоперационное исследование па-

мяти Н.М. показало, что операция вызвала не только антероградную, но и частичную ретроградную амнезию. Тем не менее Н.М. помнил очень многие факты и события из своей предоперационной жизни, включая период, когда у него появились сильные генерализованные припадки. Это позволило заключить, что его память была устойчива к эпилепсии (Аршавский, 2011). После смерти Н.М. были опубликованы дополнительные факты его биографии, подтверждающие правильность этого заключения (Dossani et al., 2015). Примерно в 15 лет он бросил школу, где его дразнили из-за его недуга. Позднее, в возрасте 17 лет, он вновь поступил в школу, которую окончил в 21 год. Таким образом, в период, когда у него уже появились довольно часто повторяющиеся сильные эпилептические припадки, Н.М. мог учиться и закончить школу. Это было бы невозможно, если бы каждый последующий приступ вызывал деструкцию памяти о знаниях, приобретенных им после предыдущего приступа, что предсказывает ГСП.

Второй пример – открытие так называемых “концептуальных клеток” (“*concept cells*”) в медиальной височной доле эпилептических больных (Quiroga, 2012; Quiroga et al., 2009, 2013; Rey et al., 2020)). У этих больных частота припадков варьировала от нескольких раз в день до одного раза в месяц, тогда как очаг эпилептогенной активности как правило находился в медиальной височной доле (G. Kreiman, личное сообщение). Реакции одиночных нейронов чаще всего исследовали на предъявление пациентам изображений известных им людей (членов семьи, политических деятелей, актеров и т.п.). Оказалось, что в медиальной височной доле существуют нейроны, избирательно реагирующие на изображения только какого-то одного человека (рис. 2 (а)). Реакция не зависела от деталей изображения, таких как размер или поворот лица, мимики, одежды, было ли изображение цветной фотографией или карандашным наброском и т.п. Часть этих нейронов реагировала не только на изображения данного человека, но и на его имя, написанное и/или произнесенное вслух. Таким образом, можно полагать, что эти нейроны являются носителями энграмм абстрактной памяти (“концепции”) об отдельных людях (“*memory engram neurons*”, согласно термину, предложенному S. Tonegawa и соавт. (2015)). Были также найдены концептуальные клет-

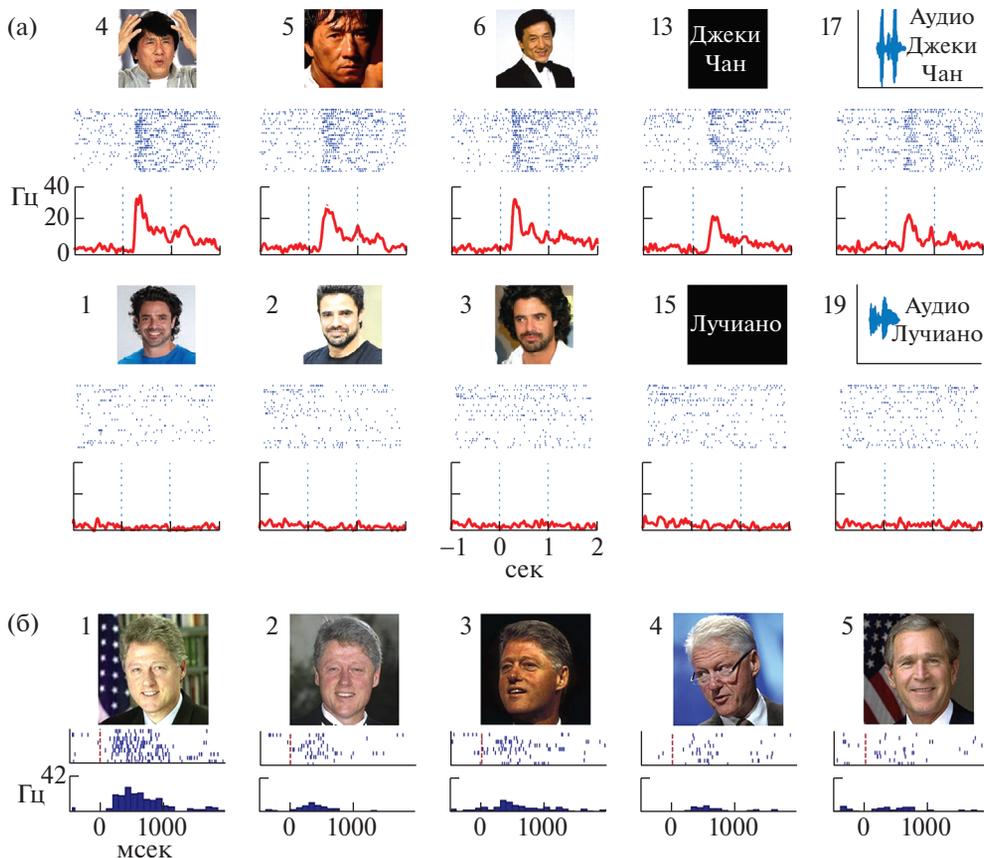


Рис. 2. Две концептуальные клетки, зарегистрированные в гиппокампе. (а) – нейрон избирательно реагировал на предъявление пациенту различных фотографий (стимулы 4–6) и написанное и произнесенное имя (стимулы 13 и 17) артиста Джеки Чан (Jackie Chan) и не реагировал на предъявление фотографий и имя (стимулы 1–3, 15 и 19) артиста Лучиано Кастро (Luciano Castro), а также других известных людей (Rey et al., 2020). (б) – нейрон, избирательно реагировавший на предъявление пациенту фотографий президента США Клинтона (стимул 1). Этот нейрон не реагировал на фотографию президента Буша-младшего (стимул 5), но слабо реагировал на демонстрацию фотографий трех людей, внешне похожих на Клинтона (стимулы 2–4) (Suthana et al., 2015). Под каждым стимулом показаны ответы нейронов и усредненная частота нейронной активности в Гц. Ноль на шкале времени – начало предъявления стимула.

Fig. 2. Two concept cells from the hippocampus. (a) – the neuron selectively responded to pictures (stimuli 4–6) and written and spoken name (stimuli 13 and 17) of the actor Jackie Chan and did not react to pictures and names of the actor Luciano Castro (stimuli 1–3, 15 and 19) and other celebrities (Rey et al., 2020). (b) – the neuron that selectively responded to pictures of US President Clinton (stimulus 1). This neuron did not react to a picture of President Bush Jr. (stimulus 5), but reacted although weaker to pictures of three people who looked like Clinton (stimuli 2–4) (Suthana et al., 2015). Neuron responses and the average frequency of neuronal activity are shown under each stimulus. Zero on the time scale is the beginning of stimulus presentation.

ки, избирательно реагирующие на изображение какого-либо животного или известного архитектурного памятника. Сходные результаты были получены другими авторами (Reber et al., 2019; Steinmetz et al., 2011; Suthana et al., 2015; рис. 2 (б)). Больше того, в одной из работ эпилептическим больным показывали не фотографии, а короткие (5–10 сек) видеоклипы (эпизоды из популярных фильмов, съемки известных людей, животных, достопримечательностей и т.п.); каждый клип показывался в случайном порядке от 5 до 10 раз

(Gelbard-Sagiv et al., 2008). В медиальной височной доле были обнаружены нейроны, избирательно возбуждающиеся при демонстрации какого-то одного клипа и не реагирующие на другие клипы. Пример такого нейрона показан на рис. 3. Эта клетка возбуждалась при демонстрации эпизода из мультипликационного комического телесериала “Симпсоны”, слабо реагировала на демонстрацию эпизода из другой комедии и не реагировала на 46 других клипов. После сеанса пациента просили вспомнить просмотрен-

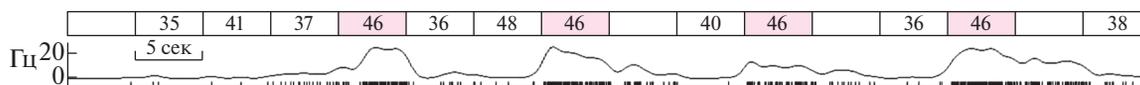


Рис. 3. Нейрон из энторинальной коры, избирательно реагирующий на демонстрацию пациенту эпизода из мультипликационного комического телесериала “Симпсоны”. Нейрон не реагировал на демонстрацию других 46 клипов и слабо реагировал на демонстрацию эпизода из другой комедии – “Seinfeld”. Приведены 8 примеров реакций нейронов на демонстрацию разных клипов. Верхний ряд – номера клипов: 35 – Madonna; 36 – Luther King; 37 – Marilyn Monroe; 38 – Michael Jordan; 40 – Bin Laden; 41 – Pyramids; 46 – Simpsons; 48 – Wall Street. Ниже показаны частота активности нейрона и электроэнцефалограмма (Gelbard-Sagiv et al., 2008).

Fig. 3. The neuron in the entorhinal cortex that was selectively activated during viewing of an episode from the animated comic TV series “The Simpsons”. Neuron did not react during viewing of other 46 movie clips and reacted poorly to an episode from the comedy “Seinfeld”. Eight examples are presented. The upper row – clip numbers: 35 – Madonna; 36 – Luther King; 37 – Marilyn Monroe; 38 – Michael Jordan; 40 – Bin Laden; 41 – Pyramids; 46 – Simpsons; 48 – Wall Street. Below, the frequency of neuron activity and electroencephalogram are shown (Gelbard-Sagiv et al., 2008).

ные им клипы. Клетка возбуждалась, когда пациент вспоминал эпизод из комедии “Симпсоны”, но не любой другой клип.

Ясно, что каждая концепция представлена в медиальной височной доле не одним или несколькими, а множеством нейронов. По расчетам авторов, чтобы вероятность зарегистрировать концептуальную клетку за время тестирования не была близкой к нулю, количество нейронов, представляющих каждую концепцию, должно быть не менее двадцати тысяч (Quiroga et al., 2013). Эти нейроны расположены не компактной группой, а разбросаны в медиальной височной доле, поскольку в случаях, когда одним электродом регистрировали две концептуальные клетки, они никогда не реагировали на изображение одного и того же человека, но только разных людей (например, один нейрон реагировал на фотографию матери Терезы, а другой – актрисы Хэлл Берри, или один на фотографию актера Майкла Дугласа, другой – одного из участников данного исследования).

Согласно R.Q. Quiroga (2012), все нейроны, представляющие данную концепцию, образуют единую сеть. Тем самым молчаливо предполагается, что абстрактные концепции формируются и хранятся в памяти на уровне нейронной сети и что регистрируемые концептуальные клетки отражают активность соответствующей сети. Однако идея, что нейроны, представляющие одну и ту же концепцию, преимущественно связаны друг с другом и образуют единую сеть, никак не следует из полученных результатов. Это не больше чем дань существующей аксиоматике. С таким же успехом можно предположить, что эти нейроны образуют связи не столько друг с другом, сколько с нейронами, представляю-

щими другие концепции. В зависимости от характера воспоминаний активируются те или иные ансамбли разно-концептуальных нейронов.

Факт, что концептуальные нейроны были обнаружены у больных, страдающих от частых эпилептических припадков, которые берут начало в медиальной височной доле, прямо доказывает несостоятельность ГСП. Теоретический анализ показывает, что на уровне нейронных сетей память может храниться исключительно в виде изменения силы межнейронных связей (например, (Evans, Stringer, 2012)). Как подчеркивалось выше, в этом случае энграммы памяти не могли бы храниться в медиальной височной доле исследуемых пациентов – они должны были бы разрушаться при очередном эпилептическом приступе. Можно, конечно, предположить, что синапсы, участвующие в формировании памяти, не чувствительны к эпилептической активности, поскольку они переходят из пластичного состояния в ригидное (см. выше). Однако это предположение не выдерживает критики. В этом случае у больных, страдающих от хронической эпилепсии, все синапсы должны были бы достаточно быстро перейти в ригидное состояние, что привело бы к утрате способности формировать новые энграммы памяти. Между тем такая антероградная амнезия отсутствовала у исследуемых пациентов. Например, у одного из них был зарегистрирован концептуальный нейрон, реагирующий на изображение и имя участника данного исследования, хотя он ранее был неизвестен пациенту (Quiroga et al., 2009).

Таким образом, случай пациента Н.М. и открытие концептуальных нейронов у больных, страдающих от хронической эпилепсии,

с неизбежностью приводят к заключению, что энграммы памяти формируются не на уровне нейронных сетей благодаря изменению силы межнейронных синаптических связей, а на внутриклеточном уровне, где они надежно защищены от текущей синаптической активности, включая патологическую эпилептическую активность. Упомянутые выше результаты, показавшие, что формирование памяти базируется на эпигенетических модификациях молекулы ДНК, не только поддерживают это заключение, но и объясняют долговечность памяти (Бородинова, Балабан, 2020; Burns, Gräff, 2021; Campbell, Wood, 2019; Gräff, Mansuy, 2008; Levenson, Sweatt, 2005; Li et al., 2013; Miller et al., 2010; Zovkic, 2021; Zovkic et al., 2013).

В конце этого раздела хочу сделать одно замечание. Я прочел не одну сотню статей и книг о физиологии памяти. При этом я ни разу не столкнулся с обсуждением вопроса о причинах устойчивости памяти к эпилепсии. Лишь одна из статей начиналась словами:

“The human brain consists of 10^{11} neurons connected by 10^{15} synapses. This awesome network has a remarkable capacity to translate experiences into vast numbers of memories, some of which can last an entire lifetime. These long-term memories survive surgical anaesthesia and epileptic episodes ...” (Chklovskii et al., 2004).

Однако в дальнейшем авторы статьи больше не возвращались к вопросу об устойчивости памяти к эпилепсии. Не должно ли такое положение вещей вызывать по крайней мере чувство недоумения?

ПРИЧИНЫ НЕЗЫБЛЕМОСТИ ОБЩЕПРИЗНАННОЙ АКСИОМАТИКИ

В данной статье я попытался привести ряд аргументов, свидетельствующих о несостоятельности ГСП. Дополнительные аргументы были приведены в предыдущих публикациях (Аршавский, 2011; Arshavsky, 2006, 2017; Peña de Ortiz, Arshavsky, 2001). Все эти аргументы базируются на общеизвестных фактах. Очевидность по крайней мере части из этих аргументов, как я думаю, должна бросаться в глаза. Тем не менее в литературе можно встретить лишь одиночные публикации, подвергающие сомнению правильность ГСП (Albo, Gräff, 2018; Gallistel, 2013, 2017; Langille, Gallistel, 2020; Trettenbrein, 2016).

Существует несколько причин незыблемости аксиоматики, принятой при изучении

механизмов памяти. По-видимому, главная причина состоит в том, что эти аксиомы являются частью общей парадигмы, известной также как коннекционистская концепция, на которой в настоящее время базируется физиология высшей нервной деятельности. Согласно этой парадигме, высшие функции мозга осуществляются исключительно на уровне нейронных сетей в результате взаимодействия между нейронами. При этом сами нейроны рассматриваются как примитивные элементы, функция которых сводится к генерации электрических потенциалов и передаче сигналов к другим нервным клеткам с помощью нейротрансмиттеров. Краткая формулировка этой парадигмы дана в учебнике по нейрофизиологии, по которому учатся аспиранты во многих странах: *“Mental processes are the end product of the interactions between elementary processing units”* (Kandel et al., 2013). Ясно, что в рамках этой парадигмы память может формироваться и храниться только в виде изменений силы межнейронных связей.

Логическое развитие основной парадигмы физиологии высшей нервной деятельности привело к точке зрения, что мозг является вычислительной системой, состоящей из гигантского числа двоичных элементов. Эта точка зрения была четко сформулирована в недавней статье: *“The distinctive function of the brain is computation”* (Huys et al., 2020). Другой пример — в книге *“Cerebral Cortex: Principles of Operation”* Е.Т. Роллс (2016) пишет:

“Understanding at the molecular level is important for helping to understand how these large-scale computational processes are implemented in the brain, but will not by itself give any account of what computations are performed to implement the cognitive functions”.

Число подобных высказываний может быть многократно увеличено². Соответственно, существует бесчисленное количество работ, авторы которых надеются понять меха-

² Попытка представить нервную систему как вычислительную систему порой доходит до абсурда. Например, т. 41 журнала *Current Opinion in Neurobiology* называется “Microcircuit computation and evolution”. Редакционная статья этого тома начинается словами: *“How do small neural circuits compute, and how are these computations shaped by evolution?”* (Clandinin, Marder, 2016). Среди объектов, описываемых в этом томе, стоматогастральная система ракообразных, нервная система моллюсков, пиявки, нематоды и т.п. Это лежит за пределами моего понимания — что именно вычисляют ганглии моллюсков, пиявки или стоматогастральный ганглий.

низм когнитивных функций с помощью компьютерных моделей (например, журнал *Current Opinion in Neurobiology*, т. 46, 2017 г. и т. 58, 2019 г.). Я уже писал, что одним из авторов, критически относившихся к попыткам использовать компьютерные модели для понимания когнитивных функций, был выдающийся математик И.М. Гельфанд (Аршавский, 2010³). Согласно Гельфанду, сложность нейрофизиологических процессов, лежащих в основе когнитивных функций мозга, сопоставима со сложностью технических систем и для их описания требуется иной математический аппарат. Поэтому компьютерное моделирование когнитивных функций, как правило, представляет собой попытку низвести неформализуемую работу мозга до уровня сложности работы технических систем (Gelfand, 1991). Сходную идею позднее высказали D. Aur и M.S. Jog, которые писали:

“Models are able to characterize only a few properties of real physical phenomena. Many scientists believe that coding and decoding information in the brain is governed by classical physics. However, at the microscopic level many interacting particles, molecular machines, proteins, genes and specific regulatory mechanisms may actually naturally display quantum properties” (Aur, Jog, 2010).

К последнему пункту этого высказывания я вернусь позднее.

Несостоятельность основной парадигмы когнитивной нейрофизиологии и попыток представить мозг как простую вычислительную систему следует из того факта, что нейроны как *“elementary processing units”* являются крайне медленными элементами (Аршавский, 2018; Arshavsky, 2017). В то время как даже в самых медленных компьютерах характерные времена работы *processing units* измеряются в наносекундах, характерные времена работы нейронов измеряются миллисекундами. Однако, несмотря на медленную работу нейронов как электрофизиологических элементов нейронных сетей, мозг способен работать очень быстро. Для примера я обычно приводил результат двух матчей между Гарри Каспаровым и суперкомпьютером Deep Blue, которые окончились в пользу Каспарова, хотя скорость работы компьютера была такова, что он анализировал 2×10^8 позиций в секунду. Другой пример – работа синхронных пе-

реводчиков высшего класса, обслуживающих такие организации, как ООН или ЮНЕСКО. В считанные секунды они находят не только нужные слова и грамматические конструкции, но и зачастую адекватные шутки и идиоматические выражения в целевом языке. Для сравнения могу привести компьютерную программу translate.google.com, над которой работало множество специалистов. Тем не менее при переводе письменного текста с русского на английский эта программа делает элементарные грамматические ошибки (не говоря о семантических, что естественно).

Как согласовать медленную работу нейронов с быстрой работой мозга? Для ответа я обращусь к опыту, полученному при изучении физиологии моторной активности. Мои коллеги и я изучали нейронные механизмы, контролирующие “автоматизированные” ритмические движения, такие как дыхание, локомоция, жевание и т.п. В частности, обсуждался вопрос, как нейроны с их миллисекундными потенциалами действия контролируют движения, осуществляемые с периодами, измеряемыми секундами или сотнями миллисекунд. Работавшие с физиологами представители физико-математических наук пытались создать модели нейронных сетей, включающие сложное взаимодействие возбуждающих и тормозных нейронов, которые были бы способны генерировать такого рода ритмическую активность. Однако решение вопроса пришло с другой стороны. Многими исследователями на беспозвоночных и позвоночных животных было показано, что работа центральных механизмов, генерирующих основную картину моторного выхода, лежащего в основе ритмических движений (*central pattern generators*), базируется главным образом на эндогенной, пейсмекерной активности специфических групп “медленных” интернейронов. Будучи изолированными от всех синаптических входов, эти интернейроны генерируют продолжительные разряды импульсов или медленные потенциалы с частотой, характерной для данного движения. Таким образом, для управления медленными (по сравнению с миллисекундными потенциалами действия нейронов) движениями в процессе естественного отбора возникли медленные нейроны, работающие в тех же временных интервалах, что и контролируемые ими движения. Что касается взаимодействия между нейронами в пределах нервных центров или сетей, управляющими ритмическими движе-

³ Этой статье предшествует аннотация. Пользуясь случаем, хочу информировать читателей, что к ее авторству я никакого отношения не имею.

ниями, его основная функция состоит не в генерации ритма, а в формировании моторного выхода. Благодаря межнейронному взаимодействию осуществляется одновременное возбуждение синергичных нейронов, реципрокное возбуждение нейронно-антагонистов, последовательное вовлечение в активность нейронов, работающих в разные фазы движения и т.п. (Аршавский и др. 2015; Arshavsky, 2003).

Не следует ли, исходя из этого опыта, предположить, что скорость когнитивных функций обусловлена тем, что они осуществляются не на уровне нейронных сетей, а в результате быстрых внутринейронных процессов, механизм которых в настоящее время неизвестен. Что касается межнейронного взаимодействия, оно обеспечивает кооперативную работу нейронов, выполняющих элементарные, специализированные когнитивные функции. Иначе говоря, предполагается, что для осуществления быстрых функций необходимы “быстрые” нейроны и что механизм высокой скорости работы нейронов следует искать на внутриклеточном уровне, поскольку, как хорошо известно, на экстраклеточном уровне нейроны работают медленно. В этой связи я хочу опять вернуться к описанным выше концептуальным клеткам. По моему убеждению, все значение открытия концептуальных нейронов — носителей памяти об отдельных людях — не было достаточно оценено в литературе. Как уже говорилось, поскольку эти нейроны были зарегистрированы у больных, страдающих от частых эпилептических припадков, берущих начало в медиальной височной доле, мы должны заключить, что эта память формируется и хранится не на уровне межнейронных связей, а на внутриклеточном уровне. Однако концептуальные клетки являются не просто *memory engram neurons*. Память клетки о данном человеке не зависит от выражения его лица, одежды и других деталей, она включает не только внешний облик данного человека, но и его имя. Следовательно, на внутриклеточном уровне осуществляется не только формирование памяти, но и такая когнитивная функция, как формирование обобщенного (абстрактного) образа данной личности.

Открытие концептуальных нейронов было одной из причин, почему математики Д.Ю. и Ю.И. Манины пришли к заключению, что мозг правильнее сравнивать не с компьютером, а с интернетом (the World Wide Web), где

роль компьютеров играют специализированные нейроны или небольшие группы нейронов типа концептуальных клеток (Manin, Manin, 2017). Близкую идею, что мозг правильнее сравнивать с интернетом, высказали позднее биологи J.J. Langille и C.R. Gallistel (2020). Можно назвать ряд теоретических работ, авторы которых пытаются обосновать гипотезу, что механизм когнитивных функций, включая механизм сознания, базируется на квантовых процессах, происходящих внутри клеток мозга (Либерман и др. 1987; Bruza, Busemeyer, 2012; Gunji 2016; Hameroff et al., 2002; Hameroff, Penrose, 2014; Igamberdiev, Shklovskiy-Kordi, 2017; Korf, 2015; Liberman et al., 1989). Иными словами, эти авторы предполагают, что нейроны, вовлеченные в осуществление когнитивных функций, можно уподобить быстродействующим квантовым компьютерам.

Из всего сказанного в этом разделе следует, что понимание истинных механизмов памяти может радикально изменить всю физиологию высшей нервной деятельности. В настоящей статье я пытался показать, что дальнейший прогресс в этой области требует полного отказа от существующей априорной аксиоматики и обращения в сторону внутриклеточной физиологии памяти.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анохин К.В.* Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1997. 47: 261–279.
- Аршавский Ю.И.* И.М. Гельфанд о математике и нейрофизиологии. Вестник РАН. 2010. 80 (10): 937–941.
- Аршавский Ю.И.* Нейронные механизмы памяти: синаптическая и геномная гипотезы. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2011. 61 (6): 660–674.
- Аршавский Ю.И.* Можно ли судить о сознании животных на основании их поведения? Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. 68 (2): 152–162.
- Аршавский Ю.И., Делягина Т.Г., Орловский Г.Н.* Центральные генераторы: механизм работы и их роль в управлении автоматизированными движениями. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015. 65 (2): 156–187.
- Бородинова А.А., Балабан П.М.* Эпигенетическая регуляция как основа долговременных изменений в нервной системе: В поисках механиз-

- мов специфичности. Биохимия. 2020. 85 (9): 1139–1158.
- Либерман Е.А., Минина С.В., Шкловский-Корди Н.Е. Мозг как система квантовых компьютеров и путь к объединению наук. Москва: ИППИ АН СССР, 1987.
- Литвин О.О., Анохин К.В. Механизмы реорганизации памяти при извлечении приобретенного поведенческого опыта у цыплят: эффекты блокады синтеза белка в мозге. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1999. 49 (4): 554–565.
- Лурия А.Р. Маленькая книжка о большой памяти. Москва: Изд. МГУ, 1968.
- Муравьева Е.В., Анохин К.В. Участие синтеза белка в реконсолидации памяти в разное время после обучения условно-рефлекторному замещению у мышей. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2006. 56 (2): 274–281.
- Скребицкий В.Г., Чепкова А.Н. Синаптическая пластичность в аспекте обучения и памяти. Успехи физиол. наук. 1999. 30: 3–13.
- Abel T., Nguyen P.V., Barad M., Deuel T.A., Kandel E.R., Bourtchouladze R. Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. Cell. 1997. 88 (5): 615–626.
- Abraham W.C., Williams J.M. Properties and mechanisms of LTP maintenance. Neuroscientist. 2003. 9 (6): 463–474.
- Acker D., Paradis S., Miller P. Stable memory and computation in randomly rewiring neural networks. J. Neurophysiol. 2019. 122 (1): 66–80.
- Alarcón G., Martínez J., Kerai S.V., Lacruz M.E., Quiroga R.Q., Selway R.P., Richardson M.P., García Seoane J.J., Valentín A. In vivo neuronal firing patterns during human epileptiform discharges replicated by electrical stimulation. Clin. Neurophysiol. 2012. 123 (9): 1736–1744.
- Albo Z., Gräff J. The mysteries of remote memory. Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol. Sci. 2018. 373 (1742): 20170029.
- Alvarado-Rojas C., Lehongre K., Bagdasaryan J., Bragin A., Staba R., Engel J.Jr., Navarro V., Le Van Quyen M. Single-unit activities during epileptic discharges in the human hippocampal formation. Front. Comput. Neurosci. 2013 7: 140.
- Anokhin K., Litvin O., Radyushkin K. Memory retranscription at the time of retrieval: a clue to dynamic nature of memory. In: Memory and Emotions. Ed. P. Calabrese, A. Neugebauer, World Scientific Publ, New Jersey, 2002. 45–61.
- Arshavsky Y.I. Cellular and network properties in the functioning of the nervous system: from central pattern generators to cognition. Brain Res. Rev. 2003. 41 (2-3): 229–267.
- Arshavsky Y.I. “The seven sins” of the Hebbian synapse: can the hypothesis of synaptic plasticity explain long-term memory consolidation? Prog. Neurobiol. 2006. 80: 99–113.
- Arshavsky Y.I. Neurons versus networks: The interplay between individual neurons and neural networks in cognitive functions. Neuroscientist. 2017. 23 (4): 341–355.
- Asok A., Leroy F., Rayman J.B., Kandel E.R. Molecular mechanisms of the memory trace. Trends Neurosci. 2019. 42 (1): 14–22.
- Attardo A., Fitzgerald J.E., Schnitzer M.J. Impermanence of dendritic spines in live adult CA1 hippocampus. Nature. 2015. 523: 592–596.
- Aur D., Jog M.S. Neuroelectrodynamics, Understanding the Brain Language. Amsterdam: IOS Press. 2010.
- Bailey C.H. Structural changes and the storage of long-term memory in Aplysia. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1999. 77: 738–747.
- Bailey C.H., Kandel E.R., Harris K.M. Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015. 7 (7): a021758.
- Bannerman D.M., Good M.A., Butcher S.P., Ramsay M., Morris R.G. Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. Nature. 1995. 378: 182–186.
- Bannerman D.M., Sprengel R., Sanderson D.J., McHugh S.B., Rawlins J.N., Monyer H., Seeburg P.H. Hippocampal synaptic plasticity, spatial memory and anxiety. Nat. Rev. Neurosci. 2014. 15 (3): 181–192.
- Ben-Ari Y., Represa A. Brief seizure episodes induce long-term potentiation and mossy fibre sprouting in the hippocampus. Trends Neurosci. 1990. 13 (8): 312–318.
- Bliss T.V., Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J. Physiol. (Lond.) 1973. 232: 331–356.
- Brakebusch C., Seidenbecher C.I., Asztely F., Rauch U., Matthies H., Meyer H., Krug M., Böckers T.M., Zhou X., Kreutz M.R., Montag D., Gundelfinger E.D., Fässler R. Brevican-deficient mice display impaired hippocampal CA1 long-term potentiation but show no obvious deficits in learning and memory. Mol. Cell Biol. 2002. 22 (21): 7417–7427.
- Bramham C.R. Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation. Curr. Opin. Neurobiol. 2008. 18 (5): 524–531.
- Bruza P.D., Busemeyer J.R. Quantum models of cognition and decision. Cambridge, Engl.: Cambridge University Press. 2012.
- Burns A.M., Gräff J. Cognitive epigenetic priming: leveraging histone acetylation for memory amelioration. Curr. Opin. Neurobiol. 2021. 67: 75–84.

- Campbell R.R., Wood M.A.* How the epigenome integrates information and reshapes the synapse. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. 20 (3): 133–147.
- Chen C., Tonegawa S.* Molecular genetic analysis of synaptic plasticity, activity-dependent neural development, learning, and memory in the mammalian brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 1997. 20: 157–184.
- Chklovskii D.B., Mel B.W., Svoboda K.* Cortical rewiring and information storage. *Nature.* 2004. 431 (7010): 782–788.
- Choquet D., Triller A.* The dynamic synapse. *Neuron.* 2013. 80 (3): 691–703.
- Clandinin T.R., Marder E.* Editorial overview: Microcircuit evolution and computation. 2016. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2016. 41: 188–190.
- Collingridge G.L., Peineau S., Howland J.G., Wang Y.T.* Long-term depression in the CNS. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. 11 (7): 459–473.
- Craig E., Dillingham C.M., Milczarek M.M., Phillips H.M., Davies M., Perry J.C., Vann S.D.* Lack of change in CA1 dendritic spine density or clustering in rats following training on a radial-arm maze task. *Wellcome Open Res.* 2020. 5: 68.
- Crick F.* Memory and molecular turnover. *Nature.* 1984. 312: 101.
- Davis H.P., Squire L.R.* Protein synthesis and memory: a review. *Psychol. Bull.* 1984. 96: 518–559.
- Dossani R.H., Missios S., Nanda A.* The legacy of Henry Molaison (1926–2008) and the impact of his bilateral mesial temporal lobe surgery on the study of human memory. *World Neurosurg.* 2015. 84 (4): 1127–1135.
- Eichenbaum H.* A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci.* 2000. 1 (1): 41–50.
- Engert F., Bonhoeffer T.* Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature.* 1999. 399: 66–70.
- Evans B.D., Stringer S.M.* Transformation-invariant visual representations in self-organizing spiking neural networks. *Front. Comput. Neurosci.* 2012. 6: 46.
- Fauth M.J., van Rossum M.C.* Self-organized reactivation maintains and reinforces memories despite synaptic turnover. *Elife.* 2019. 8: e43717.
- Fifkova E., Anderson C.L.* Stimulation-induced changes in dimensions of stalks of dendritic spines in the dentate molecular layer. *Exp. Neurol.* 1981. 74: 621–627.
- Fifkova E., Van Harreveld A.* Long-lasting morphological changes in dendritic spines of dentate granular cells following stimulation of the entorhinal area. *J. Neurocytol.* 1977. 6: 211–230.
- Frankland P.W., Bontempi B.* The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. 6 (2): 119–130.
- Gallistel C.R.* The neurobiological bases for the computational theory of mind. In: *On concepts, modules, and language.* Eds. *De Almeida R.G., Gleitman L.* New York: Oxford University Press, 2017. 275–296.
- Gallistel C.R., Matzel L.D.* The neuroscience of learning: beyond the Hebbian synapse. *Annu. Rev. Psychol.* 2013. 64: 169–200.
- Gelbard-Sagiv H., Mukamel R., Harel M., Malach R., Fried I.* Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall. *Science.* 2008. 322 (5898): 96–101.
- Gelfand I.M.* Two archetypes in the psychology of man. *Nonlinear Sci. Today.* 1991. 1 (5): 11–16.
- Giese K.P., Fedorov N.B., Filipkowski R.K., Silva A.J.* Autophosphorylation at Thr286 of the alpha calcium-calmodulin kinase II in LTP and learning. *Science.* 1998. 279 (5352): 870–873.
- Gräff J., Mansuy I.M.* Epigenetic codes in cognition and behaviour. *Behav. Brain Res.* 2008. 192 (1): 70–87.
- Grant S.G.* Synapse molecular complexity and the plasticity behaviour problem. *Brain Neurosci. Adv.* 2018. 2: 1–7.
- Grutzendler J., Kasthuri N., Gan W.B.* Long-term dendritic spine stability in the adult cortex. *Nature.* 2002. 420 (6917): 812–816.
- Gu L., Kleiber S., Schmid L., Nebeling F., Chamoun M., Steffen J., Wagner J., Fuhrmann M.* Long-term in vivo imaging of dendritic spines in the hippocampus reveals structural plasticity. *J. Neurosci.* 2014. 34 (42): 13948–13953.
- Gunji Y.P., Sonoda K., Basios V.* Quantum cognition based on an ambiguous representation derived from a rough set approximation. *Biosystems.* 2016. 141: 55–66.
- Hameroff S., Nip A., Porter M., Tuszynski J.* Conduction pathways in microtubules, biological quantum computation, and consciousness. *Biosystems.* 2002. 64 (1–3): 149–168.
- Hameroff S., Penrose R.* Consciousness in the universe: a review of the 'Orch OR' theory. *Phys. Life Rev.* 2014. 11 (1): 39–78.
- Hebb D.O.* *The Organization of Behavior.* New York: Wiley, 1949.
- Hernandez P.J., Abel T.* The role of protein synthesis in memory consolidation: progress amid decades of debate. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2008. 89 (3): 293–311.
- Holliday R.* Is there an epigenetic component in long-term memory? *J. Theor. Biol.* 1999. 200: 339–341.
- Holtmaat A., Svoboda K.* Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10 (9): 647–658.
- Holtmaat A.J., Trachtenberg J.T., Wilbrecht L., Shepherd G.M., Zhang X., Knott G.W., Svoboda K.* Tran-

- sient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron*. 2005. 45 (2): 279–291.
- Huys Q.J.M., Browning M., Paulus M., Frank M.J.* Advances in the computational understanding of mental illness. *Neuropsychopharmacology*. 2020. 46: (in press).
- Igamberdiev A.U., Shklovskiy-Kordi N.E.* The quantum basis of spatiotemporality in perception and consciousness. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2017. 130 (Pt A): 15–25.
- Judge M.E., Quartermain D.* Characteristics of retrograde amnesia following reactivation of memory in mice. *Physiol. Behav.* 1982. 28: 585–590.
- Kandel E.R., Dudai Y., Mayford M.R.* The molecular and systems biology of memory. *Cell*. 2014. 157 (1): 163–186.
- Korf J.* Quantum and multidimensional explanations in a neurobiological context of mind. *Neuroscientist*. 2015. 21 (4): 345–355.
- Lai C.S., Franke T.F., Gan W.B.* Opposite effects of fear conditioning and extinction on dendritic spine remodelling. *Nature*. 2012. 483 (7387): 87–91.
- Lamprecht R., LeDoux J.* Structural plasticity and memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. 5 (1): 45–54.
- Langille J.J., Gallistel C.R.* Locating the engram: Should we look for plastic synapses or information-storing molecules? *Neurobiol. Learn. Mem.* 2020. 169: 107164.
- Leuner B., Falduo J., Shors T.J.* Associative memory formation increases the observation of dendritic spines in the hippocampus. *J. Neurosci.* 2003. 23: 659–665.
- Levenson J.M., Sweatt J.D.* Epigenetic mechanisms in memory formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. 6: 108–118.
- Li X., Wei W., Ratnu V.S., Bredy T.W.* On the potential role of active DNA demethylation in establishing epigenetic states associated with neural plasticity and memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2013. 105:125–132.
- Lieberman E.A., Minina S.V., Shklovsky-Kordi N.E.* Quantum molecular computer model of the neuron and a pathway to the union of the sciences. *Biosystems*. 1989. 22 (2): 135–154.
- Loewenstein Y., Yanover U., Rumpel S.* Predicting the dynamics of network connectivity in the neocortex. *J. Neurosci.* 2015. 35 (36): 12535–12544.
- Lopantsev V., Both M., Draguhn A.* Rapid plasticity at inhibitory and excitatory synapses in the hippocampus induced by ictal epileptiform discharges. *Eur. J. Neurosci.* 2009. 29 (6): 1153–1164.
- Lynch M.A.* Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev.* 2004. 84 (1): 87–136.
- Malenka R.C., Nicoll R.A.* Long-term potentiation—a decade of progress? *Science*. 1999. 285 (5435): 1870–1874.
- Manin D.Yu., Manin Yu.I.* Cognitive networks: brains, internet, and civilizations. In: *Humanizing Mathematics and its Philosophy*. Ed. *Sriraman B.* Berlin: Springer, 2017. 85–96.
- Martin S.J., Grimwood P.D., Morris R.G.* Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. 23: 649–711.
- Mayford M., Siegelbaum S.A., Kandel E.R.* Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012. 4 (6): a005751.
- McGaugh J.L.* Memory — a century of consolidation. *Science* 2000. 287: 248–251.
- Migaud M., Charlesworth P., Dempster M., Webster L.C., Watabe A.M., Makhinson M., He Y., Ramsay M.F., Morris R.G., Morrison J.H., O'Dell T.J., Grant S.G.* Enhanced long-term potentiation and impaired learning in mice with mutant postsynaptic density-95 protein. *Nature*. 1998. 396 (6710): 433–439.
- Miller C.A., Gavin C.F., White J.A.* Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nat. Neurosci.* 2010. 13: 664–666.
- Mongillo G., Rumpel S., Loewenstein Y.* Intrinsic volatility of synaptic connections — a challenge to the synaptic trace theory of memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. 46: 7–13.
- Montkowski A., Holsboer F.* Intact spatial learning and memory in transgenic mice with reduced BDNF. *Neuroreport*. 1997. 8 (3): 779–782.
- Morris R.G., Anderson E., Lynch G.S., Baudry M.* Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*. 1986. 319 (6056): 774–776.
- Morris R.G., Steele R.J., Bell J.E., Martin S.J.* N-methyl-D-aspartate receptors, learning and memory: chronic intraventricular infusion of the NMDA receptor antagonist d-AP5 interacts directly with the neural mechanisms of spatial learning. *Eur. J. Neurosci.* 2013. 37 (5): 700–717.
- Nader K., Schafe G.E., Le Doux J.E.* Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*. 2000. 406: 722–726.
- Nagaoka A., Takehara H., Hayashi-Takagi A., Noguchi J., Ishii K., Shirai F., Yagishita S., Akagi T., Ichiki T., Kasai H.* Abnormal intrinsic dynamics of dendritic spines in a fragile X syndrome mouse model in vivo. *Sci. Rep.* 2016. 6: 26651.
- Neves G., Cooke S.F., Bliss T.V.* Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. 9 (1): 65–75.
- Nicoll R.A.* A brief history of long-term potentiation. *Neuron*. 2017. 93 (2): 281–290.
- Nithianantharajah J., Komiyama N.H., McKechnie A., Johnstone M., Blackwood D.H., St Clair D., Emes R.D., van de Lagemaat L.N., Saksida L.M., Bussey T.J., Grant S.G.* Synaptic scaffold evolution generated

- components of vertebrate cognitive complexity. *Nat. Neurosci.* 2013. 16 (1): 16–24.
- Noguchi J., Nagaoka A., Watanabe S., Ellis-Davies G.C., Kitamura K., Kano M., Matsuzaki M., Kasai H.* In vivo two-photon uncaging of glutamate revealing the structure–function relationships of dendritic spines in the neocortex of adult mice. *J. Physiol.* 2011. 589 (10): 2447–2457.
- Okabe S., Collin C., Auerbach J.M., Meiri N., Bengzon J., Kennedy M.B., Segal M., McKay R.D.* Hippocampal synaptic plasticity in mice overexpressing an embryonic subunit of the NMDA receptor. *J. Neurosci.* 1998. 18 (11): 4177–4188.
- Parker E.S., Cahill L., McGaugh J.L.* A case of unusual autobiographical remembering. *Neurocase.* 2006. 12: 35–49.
- Peña de Ortiz S., Arshavsky Y.I.* DNA recombination as a possible mechanism in declarative memory: a hypothesis. *J. Neurosci. Res.* 2001. 63: 72–81.
- Pfeiffer T., Poll S., Bancelin S., Angibaud J., Inavalli V.K., Keppler K., Mittag M., Fuhrmann M., Nägerl U.V.* Chronic 2P-STED imaging reveals high turnover of dendritic spines in the hippocampus in vivo. *Elife.* 2018. 7: e34700.
- Poo M.M., Pignatelli M., Ryan T.J., Tonegawa S., Bonhoeffer T., Martin K.C., Rudenko A., Tsai L.H., Tsien R.W., Fishell G., Mullins C., Gonçalves J.T., Shrahman M., Johnston S.T., Gage F.H., Dan Y., Long J., Buzsáki G., Stevens C.* What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol.* 2016. 14: 40.
- Queenan B.N., Ryan T.J., Gazzaniga M.S., Gallistel C.R.* On the research of time past: the hunt for the substrate of memory. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017. 396: 108–125.
- Quiroga R.Q.* Concept cells: the building blocks of declarative memory functions. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. 13 (8): 587–597.
- Quiroga R.Q., Fried I., Koch C.* Brain cells for grandmother. 2013. *Sci. Am.* 308 (2): 30–35.
- Quiroga R.Q., Kraskov A., Koch C., Fried I.* Explicit encoding of multimodal percepts by single neurons in the human brain. *Curr. Biol.* 2009. 19 (15): 1308–1313.
- Rampon C., Tang Y.P., Goodhouse J., Shimizu E., Kyin M., Tsien J.Z.* Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice. *Nat. Neurosci.* 2000. 3 (3): 238–244.
- Rayman J.B., Kandel E.R.* Functional prions in the brain. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017. 9 (1): a023671.
- Reber T.P., Bausch M., Mackay S., Boström J., Elger C.E., Mormann F.* Representation of abstract semantic knowledge in populations of human single neurons in the medial temporal lobe. *PLoS Biol.* 2019. 17 (6): e3000290.
- Restivo L., Vetere G., Bontempo B., Ammassari-Teule M.* The formation of recent and remote memory is associated with time-dependent formation of dendritic spines in the hippocampus and anterior cingulate cortex. *J. Neurosci.* 2009. 29 (25): 8206–8214.
- Rey H.G., Gori B., Chaure F.J., Collavini S., Blenkmann A.O., Seoane P., Seoane E., Kochen S., Quiñan Quiroga R.* Single neuron coding of identity in the human hippocampal formation. *Curr. Biol.* 2020. 30 (6): 1152–1159.
- Rolls E.T.* *Cerebral Cortex: Principles of Operation.* Oxford: Oxford University Press, 2016.
- Sanders J., Cowansage K., Baumgärtel K., Mayford M.* Elimination of dendritic spines with long-term memory is specific to active circuits. *J. Neurosci.* 2012. 32 (36): 12570–12578.
- Sara S.J.* Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn. Mem.* 2000. 7: 73–84.
- Schafe G.E., Nader K., Blair H.T., LeDoux J.E.* Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective. *Trends Neurosci.* 2001. 24: 540–546.
- Scoville W.B., Milner B.* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1957. 20: 11–21.
- Si K., Kandel E.R.* The role of functional prion-like proteins in the persistence of memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016. 8 (4): a021774.
- Silva A.J.* Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *J. Neurobiol.* 2003. 54 (1): 224–237.
- Squire L.R.* The legacy of patient H.M. for neuroscience. *Neuron.* 2009. 61 (1): 6–9.
- Squire L.R., Genzel L., Wixted J.T., Morris R.G.* Memory consolidation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015. 7 (8): a021766.
- Steinmetz P.N., Cabrales E., Wilson M.S., Baker C.P., Thorp C.K., Smith K.A., Treiman D.M.* Neurons in the human hippocampus and amygdala respond to both low- and high-level image properties. *J. Neurophysiol.* 2011. 105 (6): 2874–2884.
- Steward O., Schuman E.M.* Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. 24: 299–325.
- Suratkal S.S., Yen Y.H., Nishiyama J.* Imaging dendritic spines: molecular organization and signaling for plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2021. 67: 66–74.
- Suthana N.A., Parikshak N.N., Ekstrom A.D., Ison M.J., Knowlton B.J., Bookheimer S.Y., Fried I.* Specific responses of human hippocampal neurons are associated with better memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015. 112 (33): 10503–10508.
- Tang Y.P., Shimizu E., Dube G.R., Rampon C., Kerchner G.A., Zhuo M., Liu G., Tsien J.Z.* Genetic en-

- hancement of learning and memory in mice. *Nature*. 1999. 401 (6748): 63–69.
- Tonegawa S., Liu X., Ramirez S., Redondo R.* Memory engram cells have come of age. *Neuron*. 2015. 87 (5): 918–931.
- Toni N., Buchs P.A., Nikonenko I., Bron C.R., Muller D.* LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*. 1999. 402: 421–425.
- Trachtenberg J.T., Chen B.E., Knott G.W., Feng G., Sanes J.R., Welker E., Svoboda K.* Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature*. 2002. 420 (6917): 788–794.
- Treffert D.A., Christensen D.D.* Inside the mind of a savant. *Sci. Am*. 2005. 293: 108–113.
- Trettenbrein P.C.* The demise of the synapse as the locus of memory: A looming paradigm shift. *Front. Syst. Neurosci*. 2016. 10: 88.
- Tsien J.Z.* Linking Hebb's coincidence-detection to memory formation. *Curr, Opin. Neurobiol*. 2000. 10 (2): 266–273.
- Tsien J.Z., Huerta P.T., Tonegawa S.* The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*. 1996. 87 (7): 1327–1338.
- Van Harrevelde A., Fifkova E.* Swelling of dendritic spines in the fascia dentata after stimulation of the perforant fibers as a mechanism of post-tetanic potentiation. *Exp. Neurol*. 1975. 49: 736–749.
- Wang H., Hu Y., Tsien J.Z.* Molecular and systems mechanisms of memory consolidation and storage. *Prog. Neurobiol*. 2006. 79 (3): 123–135.
- Ziv N.E., Brenner N.* Synaptic tenacity or lack thereof: Spontaneous remodeling of synapses. *Trends Neurosci*. 2018. 41 (2): 89–99.
- Zovkic I.B.* Epigenetics and memory: an expanded role for chromatin dynamics. *Curr Opin Neurobiol*. 2021. 67: 58–65.
- Zovkic I.B., Guzman-Karlsson M.C., Sweatt J.D.* Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learn. Mem*. 2013. 20 (2): 61–74.

MEMORY: AXIOMS AND FACTS

Y. I. Arshavsky[#]

University of California, San Diego, USA

[#]*e-mail: yarshavs@ucsd.edu*

Neurophysiology is generally viewed as an experimental scientific discipline relying on solid empirical facts. Yet, our assessments of complex, poorly understood mechanisms of higher (cognitive) brain functions (such as memory, language production and comprehension, the formation of abstract concepts, etc.) are still based mostly on *a priori* axiomatic hypotheses. These commonly accepted axioms to a great extent determine the directions of experimental studies in this area and interpretations of experimental results. Furthermore, researchers often ignore or “forget” factual information obtained in their studies when it contradicts these commonly accepted axioms. In this paper, I will illustrate this trend using as an example of investigations addressing mechanisms of memory formation and storage. These aspects of brain functioning have been particularly intensely studied because, unlike many other cognitive functions, memory exists in both humans and animals. Whereas memory has been studied in multiple animal types, I will focus on discussing the studies of declarative (explicit) memory in mammals and humans.

Keywords: memory, hypothesis of synaptic plasticity, long-term potentiation, memory reconsolidation, synaptic stability, epilepsy, concept neurons

УДК 612.812.6

МОДЕЛЬ НЕЙРОННОГО МЕХАНИЗМА ИНСТРУМЕНТАЛИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ СТИМУЛЯЦИЕЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ КОРЫ

© 2021 г. В. И. Майоров*

Кафедра высшей нервной деятельности Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: vimaiorov@mail.ru

Поступила в редакцию 04.09.2020 г.

После доработки 18.10.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Представлена модель нейронного механизма инструментализации (спонтанного воспроизведения) движений, вызываемых подкрепляемой стимуляцией двигательной коры. Инструментализация основана на усилении возбуждательных связей пирамидных нейронов коры: 1) с дофаминовыми нейронами, 2) между собой в условиях “дофаминовой модуляции”. Правильное изменение связей между пирамидными нейронами критически зависит от ослабления модуляции сразу после достижения целевого состояния нейронной активности.

Ключевые слова: условный рефлекс, мотивация, подкрепление, кора, дофамин, НМДА-рецепторы, двунаправленная синаптическая пластичность

DOI: 10.31857/S0044467721020064

Стимуляция двигательной коры вызывает координированные движения по направлению к конечному положению, заданному точкой стимуляции, независимо от исходного положения (Graziano et al., 2002). Если такие движения подкреплять пищей, животное начинает повторять их самостоятельно без внешней подсказки (Конорски, 1970).

Опыт паркинсонизма указывает на необходимость активации дофаминовой системы для инициации и выполнения движений. Например, активация дофаминовых нейронов условным сигналом в результате выработки Павловского условного рефлекса вызывает реакцию приближения к источнику условного сигнала (“Pavlovian approach”) (Павлов, 1923 (1973); Zellner, Ranaldi, 2010; Flagel et al., 2011; Fanselow, Wassum, 2016; Saunders et al., 2018). В работе показано, что такой же механизм ассоциации между программирующим движением к финальной позе нейронами двигательной коры и дофаминовыми нейронами обеспечивает инструментализацию (самостоятельное воспроизведение) корковых движений.

Опыт паркинсонизма также показывает, что сложные автоматизированные навыки, привычки (например, жонглирование мячом профессиональным футболистом) могут выполняться больными, большую часть времени находящимися в неподвижности из-за повреждения дофаминовых нейронов среднего мозга (Лис, 2020). *Выработка привычки* требует долгих тренировок, когда дофаминовые нейроны не реагируют возбуждением на *ожидаемую* награду (Waelti et al., 2001; Glimcher, 2011; Schultz et al., 2017; Watabe-Uchida et al., 2017).

В работе предложена модель физиологического механизма подкрепляющей функции снижения дофаминовой активности (*редукции дофаминового драйва*), основанная на свойствах дофаминовой модуляции и двунаправленной синаптической пластичности.

МЕТОДИКА

Первый вариант модели состоит из 512 “пирамидных” нейронов (ПН), случайно связанных друг с другом с вероятностью ~0.4 нормально распределенными по величине возбуждательными (*w*) и тормозными (*g*) связями, и

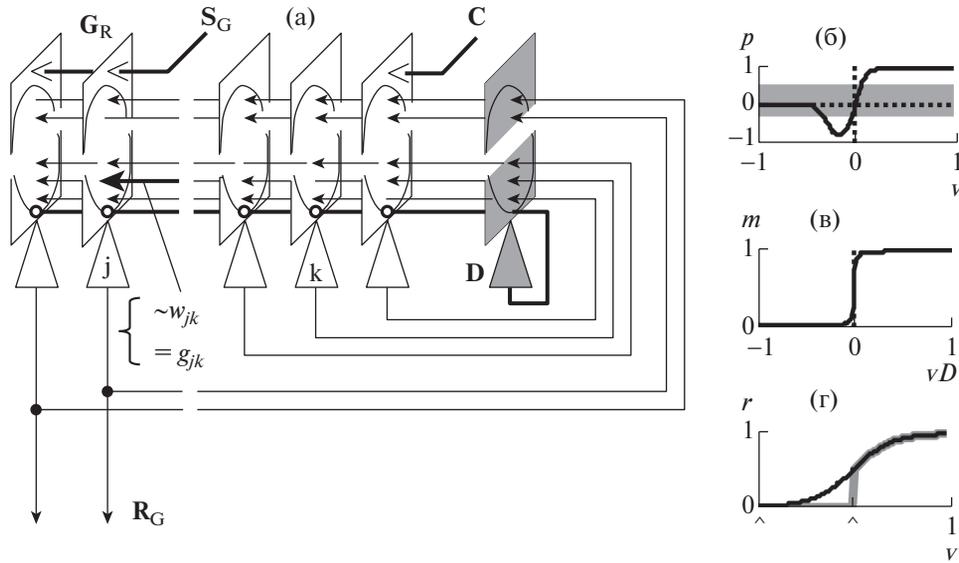


Рис. 1. (а) – схема модели, пирамидные нейроны – светлые, дофаминовый (D) – темный. G_R – группа нейронов, запускающих реакцию R_G , S_G – активирующий их стимул, C – условный сигнал. (б) – зависимость синаптической пластичности (p – коэффициент в уравнениях 9, 14–16) от активности постсинаптического нейрона (v). (в) – зависимость коэффициента модуляции (m) синаптического возбуждения от активности дофаминового нейрона (vD , уравнение 6). (г) – зависимость величины активности, исходящей по аксону (r) от потенциала нейрона (v , уравнения 7, 13) при пороговых значениях потенциала (\wedge), $v > 0.01$ (черная) и $v > 0.5$ (серая).

Fig. 1. (а) – model scheme, pyramidal neurons light, dopamine (D) dark. G_R – a group of neurons that trigger a reaction R_G , S_G – stimulus activating them, C – conditional signal. (б) – dependence of synaptic plasticity (p – coefficient in equations 9, 14–16) on the activity of postsynaptic neuron (v). (в) – dependence of the modulation coefficient (m) of presynaptic excitation on the activity of the dopamine neuron (vD , equation 6). (г) – dependence of the magnitude of activity emanating along the axon on the potential of the neuron (v , equation 7, 13) at threshold values of potential (\wedge), $v > 0.01$ (black) and $v > 0.5$ (gray).

“дофаминового” нейрона (ДН), активность которого модулирует эффективность возбудительных связей между ПН (рис. 1 (а)). Величина возбудительных связей (среднее и стандартное отклонение) $\sim 0.004 \pm 0.0004$, тормозных $\sim 0.2 \pm 0.02$. ПН разделены на непересекающиеся группы по 64 нейрона в каждой, с более сильными внутригрупповыми возбудительными связями ($\times 25w$). Подразумевается, что возбуждение каждой группы (G_R) внешним стимулом (S_G) вызывает движение (R_G) к определенному конечному положению. ПН связаны тормозными синапсами ($\sim 0.0025 \pm 0.00025$) с ДН с вероятностью ~ 0.3 . Дополнительно одна или две группы ПН связаны с ДН также возбудительными синапсами ($\sim 0.075 \pm 0.0075$) с вероятностью ~ 0.48 (как если бы эти синапсы потенцировались при подкреплении движений). Все связи между нейронами установлены заранее и не менялись в процессе работы модели.

В начале каждой пробы состояние нейронов инициировалось нормально-распреде-

ленным случайным шумом. Каждая проба состояла из t интервалов (шагов), динамика активности в которых рассчитывалась функцией решения дифференциальных уравнений MATLAB ode45. Поведение нейронов описывается системой дифференциальных уравнений (в векторно-матричных обозначениях):

$$\frac{dv}{dt} = -0.01v + (1 - v)(mwe) - (1 + v)(gi) + (1 - v)S_g + (1 - v)c - 10h \quad (1)$$

$$\frac{de}{dt} = -0.01e + (1 - e)r \quad (2)$$

$$\frac{di}{dt} = -0.1i + (1 - i)r \quad (3)$$

$$\frac{dh}{dt} = -0.05h + 0.001v \quad (4)$$

$$\frac{dD}{dt} = -0.01D + (1 - D)w_D(v + |v|) - (1 + D)g_D(v + |v|) - 0.00075 \quad (5)$$

$$m = 1.0(0.5 + (1/\pi) \operatorname{tg}^{-1}(100(D - 0.0))) \quad (6)$$

$$r = \left(\frac{1}{1 + \exp(5 - 10v)} \right) \times (v > 0.01) \quad (7)$$

Условные обозначения: v – уровень активности (мембранный потенциал) нейрона; w , g – величина возбуждающих и тормозных связей между ПН; w_D , g_D – величина возбуждающих и тормозных связей между ПН и ДН; r – активность на выходе нейрона после преобразования (рис. 1 (г)), в соответствии с обозначениями, принятыми в MATLAB, в уравнении 7 выражение в скобках, заключающих неравенство ($v > 0.01$), принимает значение 1 при выполнении неравенства, значение 0 в ином случае; e , i – “синаптическое” возбуждение и торможение под влиянием r , более медленное снижение возбуждения по сравнению с торможением отражает длительность NMDA-компонента ВПСП; S_G – активация, адресованная к группе ПН (соответствует стимуляции коры, вызывающей движение); c – условный (обстановочный) сигнал (УС); h – постактивационное торможение, посттормозное возбуждение; D – уровень активности ДН; m – коэффициент модуляции возбуждающих связей между пирамидными нейронами в зависимости от уровня активности ДН (рис. 1 (в)). Как видно из уравнений, мембранный потенциал ПН (v) без генерации потенциалов действия преобразуется в сигнал на выходе (r), он же – пресинаптический для других нейронов. Пресинаптическим сигналом для ДН является непосредственно активность ПН ($v > 0$).

Второй вариант модели состоит из 64 полностью связанных друг с другом ПН, среди которых произвольно выделялись (без изменения связей) одна или несколько групп по 8 нейронов в каждой. Поведение модели описывается системой дифференциальных уравнений:

$$dv/dt = -0.01v + (1 - v)(we) - (1 + v)(gi) + (1 - v)S_g + (1 - v)c - 20h; \quad (8)$$

$$dw/dt = 0.005(0.1 - w)P^+ + 0.25wP^- \quad (9)$$

$$de/dt = -me + (1 - e)r \quad (10)$$

$$di/dt = -0.25i + (1 - i)r \quad (11)$$

$$dh/dt = -0.05h + 0.001v \quad (12)$$

$$r = \left(\frac{1}{1 + \exp(5 - 10v)} \right) \times (v > 0.01) \quad (13)$$

$$P = 1.83 \left(\frac{\exp(20v)}{1 + \exp(20v)} - \frac{0.5\exp(20v + 6)}{1 + \exp(20v + 6)} \right) \quad (14)$$

$$P^+ = P \times (e > 0.1 \ \& \ P > 0.5) \quad (15)$$

$$P^- = P \times (e > 0.1 \ \& \ P < -0.3) \quad (16)$$

w – переменная величина возбуждающих связей между ПН. Начальная величина связей $\sim 0.0002 \pm 0.00002$. Связи изменяются в соответствии с правилом двунаправленной синаптической пластичности (уравнение 14, рис. 1. (б)), когда значения функции P удовлетворяют условиям, установленным уравнениями 15, 16 (по (Shouval et al., 2010), с изменениями), в соответствии с обозначениями, принятыми в MATLAB, в уравнениях 13, 15, 16 выражения в скобках, заключающих неравенства, принимают значение 1 при выполнении (обоих) неравенств, значение 0 в ином случае, $\&$ – знак логического умножения; m – характеризует влияние дофаминовой модуляции на синаптическое возбуждение (e) (Cepeda, Levine, 2006; Chen et al., 2004; Flores-Hernández et al., 2002; Stewart, Plenz, 2006; Wang et al., 2015); в отличие от первого варианта здесь уровень модуляции не вычислялся, а устанавливался в качестве входного параметра для отдельных временных интервалов: $m = 0.05$ подразумевает присутствие, а $m = 5$ – отсутствие модуляции. Все тормозные связи постоянны ($\sim 0.025 \pm 0.0025$). Остальные обозначения те же, что и в первом варианте модели.

Значения числовых коэффициентов в уравнениях 1–16 те, при которых были получены представленные на рисунках результаты. Вычисления производились в системе MATLAB, m-коды программ можно получить у автора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В первой части работы изучалось влияние возбуждающих связей от одной или двух групп ПН к ДН на динамику активности нейронной модели. Примеры на рис. 2 (а, б) показывают, что та группа локально связанных ПН, которая активирует ДН, после более или менее длительной случайной задержки спонтанно переходит в возбужденное состояние вместе с ДН (стрелка 1), а активность остальных ПН подавляется. Рисунок 2 (ж) показывает распределение латентных периодов спонтанных вспышек возбуждения ПН и вероятность вспышек в зависимости от силы связей с ДН. Разброс латентных периодов остается большим даже при оптимальной силе связей, гарантирующей высокую вероятность реакции. Если с ДН связаны 2 группы ПН, то даже вдвое большая сила связи от одной группы не делает ее активацию более вероятной по сравнению с другой, слабее свя-

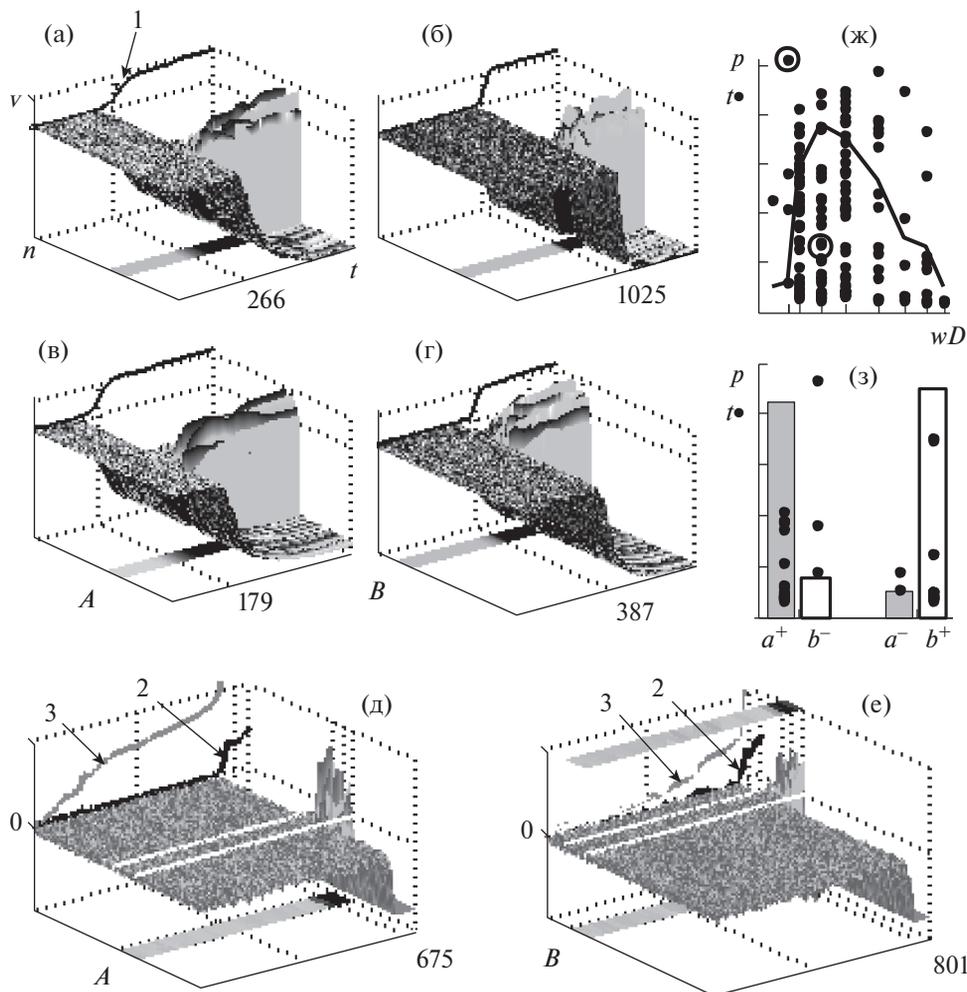


Рис. 2. (а, б) – спонтанное возбуждение групп ПН (отмечены серой лентой внизу), активирующих ДН (стрелка 1), t – время, n, v – номер и уровень активности нейронов. (в–е) – возбуждение групп (A, B) при дополнительной активации (a^+, b^+). Разность между средним уровнем активности группы и остальных (2 и оттенки серого на лентах). Накопление разницы (3). (ж) – зависимость (в интервале $t \leq 1025$) латентного периода (точки, t) и вероятности возбуждения (линия, p) группы ПН от связи с ДН (wD). (з) – вероятность (p , столбики) и латентный период (t , точки) возбуждения в зависимости от дополнительной активации (a^+, b^+).

Fig. 2. (а, б) – spontaneous excitation of groups of PNs (marked with a gray ribbon) that activate the DN (arrow 1), t – time, n, v – number and activity level of neurons. (в–е) – the excitation of groups (A, B) during their weak additional activation (a^+, b^+). The difference between the average level of activity of the group and the rest (2 and shades of gray on the tapes). Difference accumulation (3). (ж) – dependence (in the interval $t \leq 1025$) of the latent period (points, t) and the probability of excitation (line, p) of a group of PNs on the strength of link with the DN. (з) – dependence of the probability (bars) and latent period (t , points) of excitation on weak additional activity (a^+, b^+).

званной с ДН. Для избирательного возбуждения одной из двух одинаково связанных с ДН групп ПН (A, B на рис. 2 (в–е)) достаточно слабой дополнительной активации этой группы (стрелка 2; a^+, b^+ на рис. 2 (з)), заметной только по кривым накопления разности между средним уровнем активности нейронов группы и остальных (стрелка 3).

Во второй части работы изучались *изменения* эффективности связей между ПН в зависимости от условий модуляции, которая

здесь поддерживала возбуждение (е) в связях между ПН в соответствии с уравнением 10.

Все пробы на рис. 3 (а–г) начинались одновременно с включением модуляции ($m = 0.05$). В интервале t 25–34 добавлялась стимуляция группы ПН (n 25–32), которая выключалась после 34-го шага одновременно с выключением модуляции ($m = 5$). После нескольких сочетаний уровень возбуждения в выделенной группе ПН постепенно повыша-

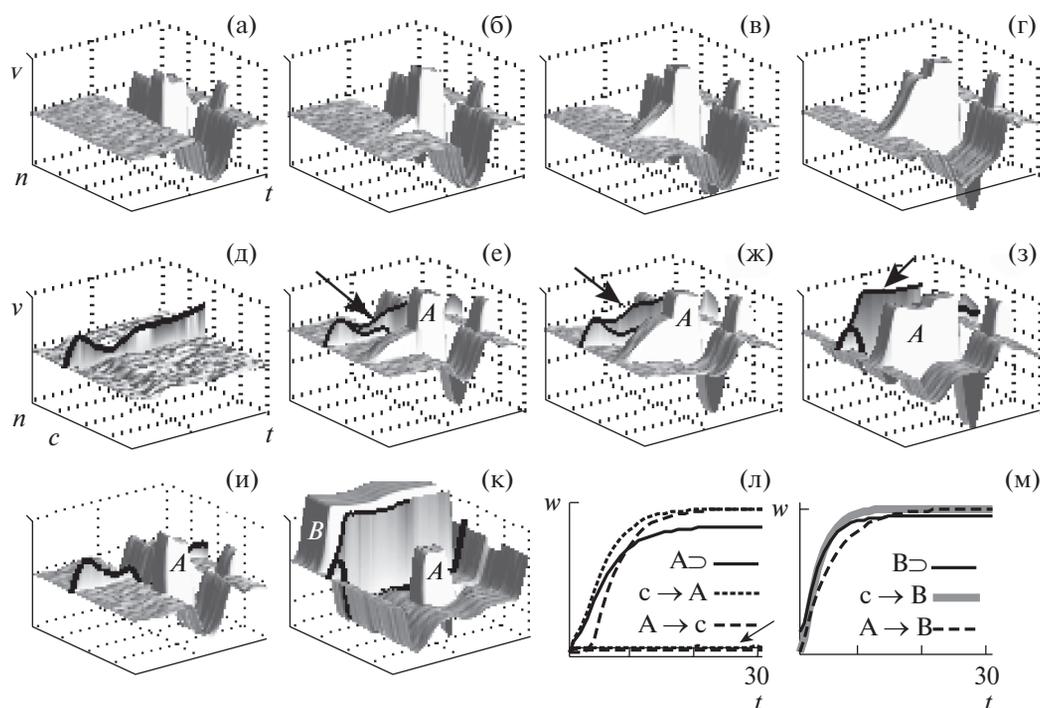


Рис. 3. (а–г) – спонтанное возбуждение группы ПН (n 25–32), стимуляция (S_G) в интервале t 25–34, модуляция (t 1–34), 1, 5, 7, 10-я пробы. (д–з) – реакции группы (n 17–24). (д) – 30-я проба УС (c , n 41) на фоне модуляции. (е–з) – УС и модуляция (t 1–30), S_G (t 21–30), 5, 7, 30-я пробы. (и) – задержка выключения модуляции и УС на 5 шагов, 30-я проба. (к) – задержка на 15 шагов, 30-я проба, группа B (n 49–64). (л) – динамика связей между ПН (\supset внутригрупповые связи) в примерах (а–г, е–з), те же связи без изменений (указаны стрелкой) в примере (и). (м) – динамика связей при задержке в 15 шагов в примере (к).

Fig. 3. (а–г) – spontaneous excitation of a group of PNs (n 25–32), stimulation (S_G) in the interval t 25–34, modulation (t 1–34), 1, 5, 7, 10th trials. (д–з) – reactions of a group (n 17–24). (д) – 30th trial of CS (c , n 41) on the background of modulation. (е–з) – CS and modulation (t 1–30), S_G (t 21–30), 5, 7, 30th trials. (и) – 5 steps delay off modulation and CS, 30th trial. (к) – 15 steps delay, 30th trial, group B (n 49–64). (л) – link strength dynamics between PNs (\supset intra-group links) in examples (а–г, е–з), no changes of the same link's weights (marked by the arrow) for example (и). (м) – link strength dynamics for example (к) (15 steps delay).

ется (рис. 3 (б–г)) за счет усиления внутригрупповых связей между ПН ($A \supset$, рис. 3 (л)).

Пробы на рисунке 3 (д–к) начинались с одновременного включения УС (c) и модуляции ($m = 0.05$, как будто УС уже приобрел способность вызывать активацию ДН). Многократное предъявление УС в условиях модуляции не вызывало заметных изменений в нейронной сети (рис. 3 (д)). В пробах на рисунках 3 (е–з) добавляется стимуляция группы ПН (A , n 17–24, t 21–30), которая выключалась одновременно с выключением УС и модуляции. После нескольких сочетаний уровень возбуждения ПН в выделенной группе A в ответ на УС постепенно повышается за счет усиления внутригрупповых связей между ПН и усиления влияния на них нейрона, активируемого УС (рис. 3 (л) $A \supset$, $c \rightarrow A$). Рис. 4 (а) показывает, как это происходит.

При стимуляции ПН группы A величина пресинаптического возбуждения (Ae , se) и постсинаптический потенциал (Av) попадают в область кривой синаптической пластичности, которая соответствует усилению связей (слева на рис. 4 (а)). Под влиянием усиления связей от A -нейронов к c -нейрону может увеличиваться и ответ на УС (отмечено стрелкой на рис. 3 (е–з)), но только при слабом уровне торможения между ПН. При усилении торможения ответ не увеличивается.

Но уже при небольшой задержке выключения модуляции и УС – на 5 шагов после выключения стимуляции ПН – обучение не происходит (рис. 3 (и), (л), рис. 4 (б), (д)). Окончание пресинаптического возбуждения (Ae , se) попадает на фазу следового постактивационного торможения A -нейронов (Av , рис. 4 (б)), и в соответствии с кривой пла-

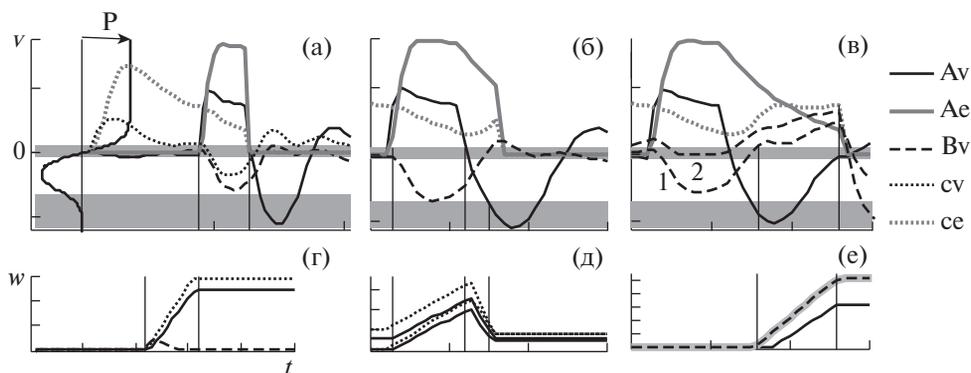


Рис. 4. Активность (а – в) и изменения связей в первой (г–е) и второй (д) пробах. (а, г) – при нулевой задержке, как в примерах на рис. 3 (е–з), (г) – стиль линий как на рис. 3 (л), (б, д) – при задержке в 5 шагов, как на рис. 3 (и), (д) – стиль линий как на рис. 3 (л), (в, е) – при задержке в 15 шагов, как на рис. 3 (к), (е) – стиль линий как на рис. 3 (м), кривые в разном масштабе. Пояснения в тексте.

Fig. 4. Activity (а – в) and link's weight changes in first (г–е) and second (д) trials. (а, г) – at zero delay, as in examples on the figure 3 (е–з), (г) – the line style as on the figure 3 (л), (б, д) – at 5 step delay as on the figure 3 (и), (д) – the line style as on the figure 3 (л), (в, е) – at 15 step delay as in examples on the figure 3 (к), (е) – the line style as on the figure 3 (м), different scale curves. Explanations in the text.

стичности происходит снижение весов связей (рис. 4 (д)).

Если в сети присутствует вторая группа ПН с сильными внутригрупповыми связями (*B* на рис. 3 (к)), то при увеличении задержки выключения модуляции и УС возбуждаются ПН этой группы. Рисунок 4 (в) показывает, что в начале *B*-нейроны активируются под влиянием посттормозной отдачи (*Bv*, первая и вторая пробы), в результате чего усиливаются внутригрупповые связи (так же как между *A*-нейронами на рис. 4 (а)). Совпадение посттормозного возбуждения *B*-нейронов со следовым пресинаптическим возбуждением, вызванным активностью *A*- и *c*-нейронов (*Ae*, *ce*), вызывает усиление связей от *A*- и *c*- к *B*-нейронам (рис. 3 (м), рис. 4 (в, е)).

Рис. 5 показывает, что сигналы, совпадающие с возбуждением определенной группы ПН ($a \rightarrow A, b \rightarrow B$), приобретают способность вызывать возбуждение своей группы нейронов (рис. 5 (а, б)) за счет избирательного усиления связей с ними (рис. 5 (в)). Однако сигнал (*c*), совпадающий с возбуждением обеих групп (по отдельности), не приобретает связей ни с одной из них. Механизм этого эффекта показан на рис. 5 (г, д), а динамика связей – на рис. 5 (е). Например, усиление связей между сигналом *c* ($n4I$) и группой *A* при возбуждении *A*-нейронов (рис. 5 (г)) стирается при возбуждении нейронов группы *B*, вызывающем реципрокное торможение *A*-нейронов (рис. 5 (д)), и наоборот. Эффект может

зависеть от порядка и числа каждого из сочетаний.

Рисунок 6 показывает механизм формирования системы пересекающихся групп ПН, активируемых каждая своим специфическим УС. Каждая группа, состоящая из 8 нейронов, имеет по 3 общих элемента с двумя другими (соседними по номерам нейронов), и 2 нейрона, принадлежащих только ей (“ядро” группы, рис. 6 (б)). Во время обучения группы ПН активировались в случайном порядке одинаковое число раз. Перед переключением сигналов состояние нейронной сети возвращалось к исходному фоновому уровню, в тестовых пробах синаптическая пластичность блокировалась. Картина избирательной активации каждой группы под влиянием своего условного сигнала после обучения представлена на рис. 6 (а). Изменения связей между ПН показаны на рис. 6 (в, г). Условный сигнал (*C*) устанавливает связи со всеми ПН своей группы – как с ядром (*C,4*), так и с крайними элементами, которые входят также в состав других групп (*C,5*), но не с другими группами (*C,6*). Внутренние межнейронные связи усиливаются между ПН ядра (*I*) и между крайними элементами (*I*). Усиливаются связи от ПН ядра к периферии (*2*), но связи в противоположном направлении, от периферии к ядру (*3*), остаются на низком уровне (механизм этого тот же, что и механизм ослабления связей общего элемента (*c*) нейронных групп на рис. 4).

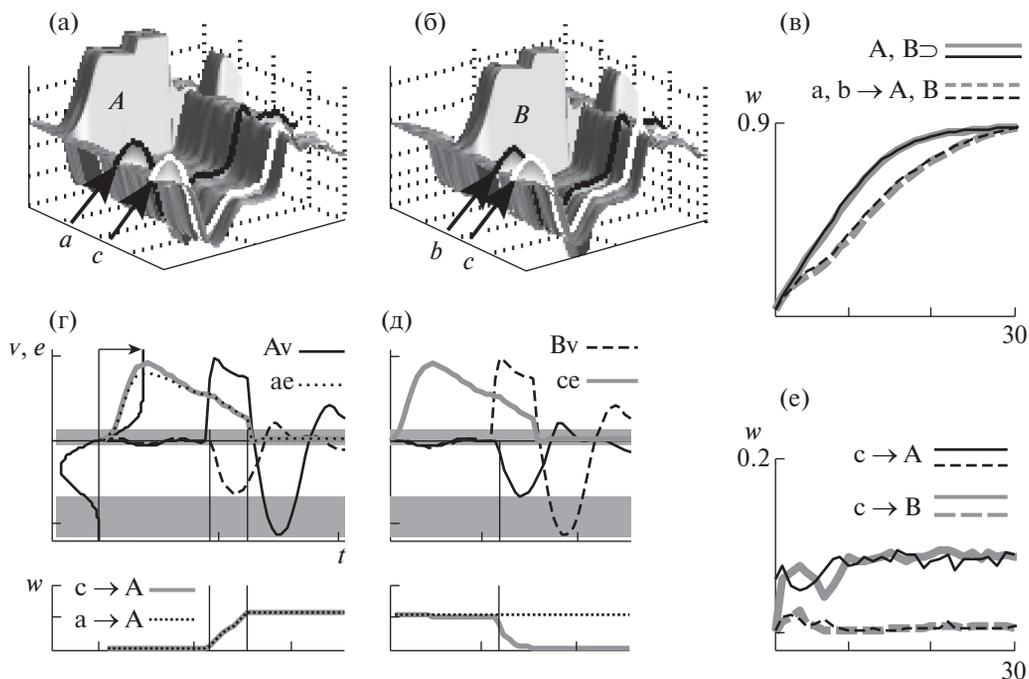


Рис. 5. (а, б) – Возбуждение нейронных групп A, B под влиянием ассоциированных с ними сигналов $(a+c) \rightarrow A, (b+c) \rightarrow B$. (в, е) – динамика связей: $a \rightarrow A, b \rightarrow B$ (в) и $c \rightarrow A, c \rightarrow B$ (е). (г, д) – верхний ряд – активность, нижний – усиление связей $c \rightarrow A$ в первой $(a+c) \rightarrow A$ (г) и ослабление во второй $(b+c) \rightarrow B$ (д) пробах. Пояснения в тексте.

Fig. 5. (а, б) – Excitation of neural groups A, B under the influence of signals associated with them $(a+c) \rightarrow A, (b+c) \rightarrow B$. (в, е) – Link strength dynamics: $a \rightarrow A, b \rightarrow B$ (в) and $c \rightarrow A, c \rightarrow B$ (е). (г, д) – Top row – activity, bottom row – strengthening and weakening of bonds $c \rightarrow A$ in first $(a+c) \rightarrow A$ (г), and second $(b+c) \rightarrow B$ (д) trials. More explanations in the text.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представлена нейронная модель механизма выработки инструментального УР, мотивированная физиологическим пониманием. Ядром процесса выработки условной реакции приближения к *внешнему* источнику условного сигнала (“Pavlovian approach”) является Павловский дофаминовый УР (вполне аналогичный условному слюнному рефлексу), делающий источник УС “дофаминовым магнитом” (Berridge, 2007), побудительной причиной (“incentive”) движения (Павлов, 1923 (1973); Bolles, 1972; Хекхаузен, 2003; Berridge, 2007; Zellner, Ranaldi, 2010; Fligel et al., 2011; Pango et al., 2014; Fanselow, Wassum, 2016; Майоров, 2018; Saunders et al., 2018). Движения во *внутренней* координатной системе схемы тела программируются по конечному положению (“end-point”) (Фельдман, 1979; Giszter et al., 1993; Graziano et al., 2002). В работе показано, что такой же механизм ассоциации между нейронами, программирующими движение к финальной позе, и дофаминовыми нейронами обеспечивает инструментализацию

движений, вызванных стимуляцией двигательной коры. Здесь финальная поза движения становится “дофаминовым магнитом”, побудительной причиной движения. Прямые проекции к дофаминовым нейронам среднего мозга установлены из медиальной префронтальной (Sesack, Carr, 2002; Ballard et al., 2011; Lodge, 2011; Moreines et al., 2017) и двигательной коры (Watabe-Uchida et al., 2012).

Спонтанные вспышки активности ПН, если у них сформированы возбуждательные связи с ДН, генерируются с большим разбросом латентных периодов относительно начала пробы, когда случайный шум активности в группе ПН и вызываемое им возбуждение ДН вместе достигнут критического уровня, достаточного для запуска регенеративного процесса. Другие группы ПН, если у них не сформированы возбуждательные связи с ДН, не могут генерировать вспышку активности. Такие реакции слабо избирательны в отношении силы связи ПН с ДН – две группы ПН, сильно различающиеся по силе связи с

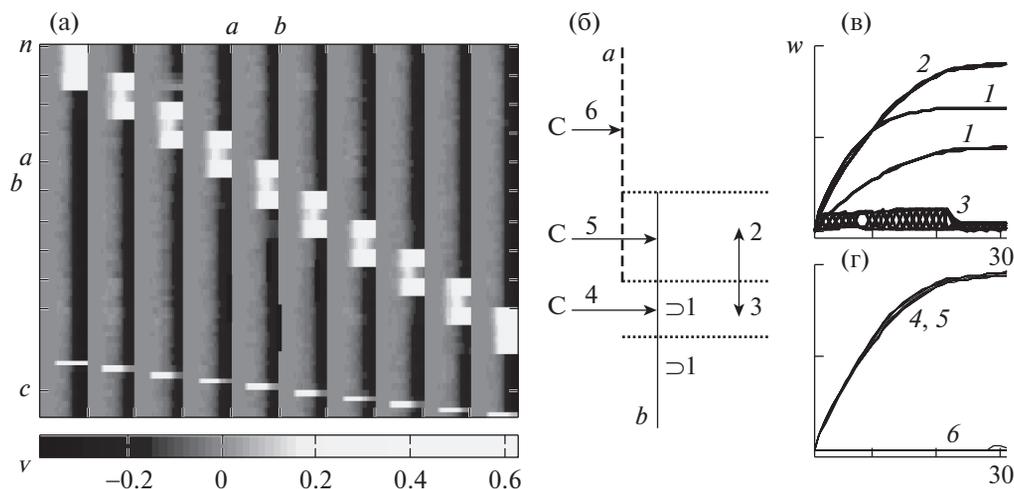


Рис. 6. Выработка УР в пересекающихся группах ПН. (а) – нейроны с 1 по 53 (сверху вниз) сгруппированы в 10 групп по 8, нейроны 55–64 передают УС. (б) – схема связей в группах *a* и *b*, отмеченных на рис. 6 (а). (в, г) – динамика связей в ходе обучения. Пояснения в тексте.

Fig. 6. Elaboration of CR in intersected groups of PNs. (a) – neurons from 1 to 53 are combined in 10 groups of 8, neurons 55–64 broadcast CS. (б). The schema of inter neuronal links in *a*, *b* groups, marked on the figure 6 (a). (в, г) – the link’s weight dynamics in the course of training. More explanations in the text.

ДН, не различаются по вероятности спонтанного возбуждения. Для избирательного возбуждения одной из групп ПН, одинаково связанных с ДН, достаточно небольшой затратки со стороны специфического для этой группы внешнего (обстановочного) сигнала.

Связи между ПН в модели изменяются в соответствии с правилом двунаправленной синаптической пластичности в условиях “дофаминовой” модуляции, необходимой для индукции пластичности, так же как для инициации и выполнения движения (Майоров, 1977; Tsai et al., 2009; Pawlak et al., 2010; Hong, Nikosaka, 2011; Lisman et al., 2011; Yagishita et al., 2014; He et al., 2015; Kim et al., 2015; Frémaux, Gerstner, 2016; Bittner et al., 2017). Дофамин регулирует синаптическую пластичность путем модуляции функции NMDA-рецепторов, в частности, активация D1R усиливает ток через NMDA-канал (Flores-Hernández et al., 2002; G. Chen, P. Green-gard, Yan, 2004; Cepeda, Levine, 2006; Stewart, Plenz, 2006; Wang et al., 2015). В соответствии с правилами выработки инструментальных условных рефлексов, обучение модели (правильное изменение связей между ПН) критически зависит от ослабления модуляции (редукции “дофаминового драйва”) вскоре после достижения целевого состояния – некоторого критического уровня активности в целевой группе ПН. Дофаминовые нейроны реагиру-

ют редукцией “дофаминового драйва” в ответ на ожидаемую награду, каковой она является во время выработки привычки (Hamid et al., 2016; Mohebi et al., 2019; Roitman et al., 2004). В работе показан физиологический механизм “подкрепляющего” действия редукции драйва, предохраняющий от ослабления найденных правильных и от усиления ложных связей. Не будь редукции дофаминового драйва, долгое сохранение активности (NMDA-рецепторов) в коллатеральных связях после понижения мембранного потенциала нейронов-мишеней приводило бы к депрессии синаптической передачи (как на рис. 4 (б)). Хотя существование такого механизма в той или иной форме выглядит вполне правдоподобным (Pawlak et al., 2010; Lisman et al., 2011; Yagishita et al., 2014; He et al., 2015; Frémaux, Gerstner, 2016; Lisman, 2017), прямые доказательства отсутствуют. В частности, как заметила Н.Ю. Ивлиева (Институт ВНД и НФ РАН), не ясно, согласуется ли реальная динамика снижения NMDA- и дофаминовой активации с принятыми здесь допущениями. Возможность “редукции драйва” в том или ином виде выполнять функцию подкрепления также показана в работах (Shahaf, Margom, 2001; Sinapayen et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлена нейронная модель механизма выработки инструментального УР, мотивированная исторически сложившимся физиологическим пониманием (Павлов, 1923 (1973); Конорки, 1970; Bolles, 1972; Rescorla, 1988; Хекхаузен, 2003; Yin, Knowlton, 2006; De Wit, Dickinson, 2009). Выработка инструментального условного рефлекса начинается с того, что цель движения (внешняя – рычаг или место в лабиринте, или внутренняя – поза) на основе Павловского ассоциативного механизма становится привлекательной или отталкивающей, приобретает побудительное значение (*“incentive salience attribution”* (Verhige, 2007)), движущей силой которого является “дофаминовый драйв”. Отдельный механизм для “склеивания” (*“glue”* (Walker, 1969)) связей на основе дофаминового подкрепления на этой стадии, может быть, и не нужен (Walker, 1969; Конорки, 1970; Хекхаузен, 2003; Robinson et al., 2005). “Если рассматривать классический условный рефлекс просто как частный случай ассоциации, ... то можно прийти к выводу, что термин “подкрепление” является лишним... Термин “подкрепление”... употребляется в разном смысле в системе Павлова и в системе Халла...” (Конорки, 1970, с. 210–211).

При выполнении инструментального условного рефлекса функциями “одного окна” дофамина являются “активация центральной двигательной системы поведения” (Конорки, 1970) (*“oil in the machine”* (Wise, Koob, 2014)) и модуляция пластичности синаптических связей на основе дофаминовой модуляции NMDA-рецепторов (Cepeda, Levine, 2006; Chen et al., 2004; Flores-Hernández et al., 2002; Stewart, Plenz, 2006; Wang et al., 2015) для формирования привычки (“внутренний фактор подкрепления” (Анохин, 1970; Ашмарин и др., 2007; Майоров, 2018), *“glue”* (Walker, 1969)). Правильное изменение связей между нейронами критически зависит от *редукции* дофаминового драйва вскоре после достижения целевого состояния нейронной активности.

Благодарю Н.Ю. Ивлиеву (Институт ВНД и НФ РАН) и рецензентов журнала за труд внимательного прочтения рукописи и многочисленные полезные замечания как по существу, так и по форме представления работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анохин П.К. Предисловие к книге: Конорки Ю. Интегративная деятельность мозга. М. Изд-во “Мир”. 1970. 412 с.
- Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. М. Изд-во “Экзаммен”. 2007. 143 с.
- Конорки Ю. Интегративная деятельность мозга. М. Изд-во “Мир”. 1970. 412 с.
- Лис Э. Дж. По наставлениям сумасшедшего. Эксперимент Уильяма Берроуза. М. 2020. 255 с.
- Майоров В.И. Пластические свойства синаптической передачи как возможный механизм обучения. В кн.: Пластичность нервных клеток. М. Изд-во МГУ. 1977: 70–97.
- Майоров В.И. Функции дофамина в инструментальном условном рефлексе. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. 68 (4): 404–414.
- Павлов И.П. Физиологический механизм так называемых произвольных движений. В кн.: Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М. Изд-во “Наука”. 1973: 481–485.
- Фельдман А.Г. Центральные и рефлекторные механизмы управления движениями. 1979. М.: “Наука”. 184 с.
- Хекхаузен Х. Мотивация и деятельность. 2003. СПб.: “Питер”. М.: “Смысл”. 859 с.
- Ballard I.C., Murty V.P., Carter R.M., MacInnes J.J., Huettel S.A., Adcock R.A. Dorsolateral prefrontal cortex drives mesolimbic dopaminergic regions to initiate motivated behavior. *J. Neurosci.*, 2011. 31 (28): 10340–10346.
- Berridge K.C. The debate over dopamine’s role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*. 2007. 191: 391–431.
- Bittner K.C., Milstein A.D., Grienberger C., Romani S., Magee J.C. Behavioral time scale synaptic plasticity underlies CA1 place fields. *Science*. 2017. 357: 1033–1036.
- Bolles R.C. Reinforcement, expectancy, and learning. *Psychological Review*. 1972. 79 (5): 394–409.
- Cepeda C., Levine M.S. Where do you think you are going? The NMDA-D1 receptor trap. *Science’s stake*. 2006: 1–5.
- Chen G., Greengard P., Yan Z. Potentiation of NMDA receptor currents by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *PNAS*. 2004. 101 (8): 2596–2600.
- De Wit S., Dickinson A. Associative theories of goal-directed behavior: A case for animal-human translational models. *Psychological Research* (2009) 73 (4): 463–476.
- Fanselow M.S., Wassum K.M. The origins and organization of vertebrate Pavlovian conditioning. 2016. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016. 8: a021717.

- Flagel S.B., Clark J.J., Robinson T.E., Mayo L., Czuj A., Willuhn I., Akers C.A., Clinton S.M., Phillips P.E., Akil H. A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature*. 2011. 469 (7328): 53–57.
- Flores-Hernández J., Cepeda K., Hernández-Echeagaray E., Calvert C.R., Jokel E.S., Fienberg A.A., Greengard P., Levine M.S. Dopamine Enhancement of NMDA Currents in Dissociated Medium-Sized Striatal Neurons: Role of D1 Receptors and DARPP-32. *J. Neurophysiol.* 2002. 88: 3010–3020.
- Frémaux N., Gerstner W. Neuromodulated spike-timing-dependent plasticity, and theory of three-factor learning rules. *Frontiers in Neural Circuits*. 2016. 9 (85): 1–19.
- Giszter S.F., Mussa-Ivaldi F.A., Emilio Bizzi E. Convergent Force Fields Organized in the Frog's Spinal Cord. *J. Neurosci.* 1993. 73 (2): 467–491.
- Glimcher P.W. Understanding dopamine and reinforcement learning – the dopamine reward prediction error hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. 108 (Suppl 3): 15647–54.
- Graziano M.S.A., Taylor C.S.R., Moore T. Complex Movements Evoked by Microstimulation of Precentral Cortex. *Neuron*. 2002. 34 (5): 841–851.
- Hamid A.A., Pettibone J.R., Mabrouk O.S., Hetrick V.L., Schmidt R., Vander Weele C.M., Kennedy R.T., Aragona B.J., Berke J.D. Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat Neurosci.* 2016. 19 (1):117–126.
- He K., Huertas M., Hong S.Z., Tie X.X., Hell J.W., Shouval H., Kirkwood A. Distinct Eligibility Traces for LTP and LTD in Cortical Synapses. *Neuron*. 2015. 88: 1–11.
- Hong S., Hikosaka O. Dopamine-mediated learning and switching in cortico-striatal circuit explain behavioral changes in reinforcement learning. *Front. Behav. Neurosci.* 2011. 5 (15): 1–17.
- Ilango A., Kesner A.J., Broker C.J., Wang D.V., Ikemoto S. Phasic excitation of ventral tegmental dopamine neurons potentiates the initiation of conditioned approach behavior: parametric and reinforcement-schedule analyses. *Front. Behav. Neurosci.* 2014. 8 (155): 1–13.
- Kim H.F., Ghazizadeh A., Hikosaka O. Dopamine Neurons Encoding Long-Term Memory of Object Value for Habitual Behavior. *Cell*. 2015. 163: 1165–1175.
- Lisman J. Glutamatergic synapses are structurally and biochemically complex because of multiple plasticity processes: long-term potentiation, long-term depression, short-term potentiation and scaling. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017. 372: 1–11.
- Lisman J., Grace A.A., Duzel E. A neoHebbian framework for episodic memory; role of dopamine-dependent late LTP. *Trends Neurosci.* 2011. 34 (10): 536–547.
- Lodge D.J. The Medial Prefrontal and Orbitofrontal Cortices Differentially Regulate Dopamine System Function. *Neuropsychopharmacology*. 2011. 36: 1227–1236.
- Mohebi A., Pettibone J.R., Hamid A.A., Wong J.T., Vinson L.T., Patriarchi T., Tian L., Kennedy R.T., Berke J.D. Dissociable dopamine dynamics for learning and motivation. *Nature*. 2019. 570 (7759): 65–70.
- Moreines J.L., Owrutsky Z.L., Grace A.A. Involvement of Infralimbic Prefrontal Cortex but not Lateral Habenula in Dopamine Attenuation after Stress. *Neuropsychopharmacology*. 2017. 42: 904–913.
- Pawlak V., Wickens J.R., Kirkwood A., Kerr J.D. Timing is not everything: neuromodulation opens the STDP gate. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. 2010. 2: Article 146.
- Rescorla R.A. Pavlovian conditioning. It's not what you think it is. *Am. Psychol.* 1988. 43 (3): 151–160.
- Robinson S., Sandstrom S.M., Denenberg V.H., Palmiter R.D. Distinguishing Whether Dopamine Regulates Liking, Wanting, and/or Learning About Rewards. *Behav. Neurosci.* 2005. 119 (1): 5–15.
- Roitman M.F., Stuber G.D., Phillips P.E., Wightman R.M., Carelli R.M. Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci.* 2004. 24 (6):1265–1271.
- Saunders B.T., Richard J.M., Margolis E.B., Janak P.H. Dopamine neurons create Pavlovian conditioned stimuli with circuit-defined motivational properties. *Nature Neuroscience*. 2018. 21: 1072–1083.
- Schultz W., Stauffer W.R., Lak A. The phasic dopamine signal maturing: from reward via behavioural activation to formal economic utility. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. 43: 139–148.
- Sesack S.R., Carr D.B. Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiology & Behavior*. 2002. 77: 513–517.
- Shahaf G., Marom S. Learning in networks of cortical neurons. *J. Neurosci.* 2001. 21 (22): 8782–8788.
- Shouval H.Z., Wang S.S.-H., Wittenberg G.M. Spike timing dependent plasticity: a consequence of more fundamental learning rules. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2010. Vol. 4. Article 19. P. 1–13.
- Sinapayen L., Masumori A., Ikegami T. Learning by stimulation avoidance: A principle to control spiking neural networks dynamics. *PLoS One*. 2017. 12 (2): e0170388.
- Stewart C.V., Plenz D. Inverted-U profile of dopamine-NMDA – mediated spontaneous avalanche recurrence in superficial layers of rat prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience*. 2006. 26 (31): 8148–8159.

- Tsai H.C., Zhang F., Adamantidis A., Stuber G.D., Bonci A., de Lecea L., Deisseroth K.* Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*. 2009. 324: 1080–1084.
- Waelti P., Dickinson A., Schultz W.* Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature*. 2001. 412 (6842): 43–48.
- Walker E.L.* Reinforcement – The one ring. In J.T. Trapp (Ed.), *Reinforcement and behavior* (pp. 47–62). New York: Academic Press, 1969. (цит. по Хекхаузен, 2003).
- Wang S., Liao C., Meng W., Huang Q., Li D.* Activation of D1-like dopamine receptors increases the NMDA-induced gain modulation through a PKA-dependent pathway in the premotor nucleus of adult zebra finches. *Neuroscience Letters*. 2015. 589: 37–41.
- Watabe-Uchida M., Eshel N., Uchida N.* Neural circuitry of reward prediction error. *Annu. Rev. Neurosci.* 2017. 40: 373–394.
- Watabe-Uchida M., Zhu L., Ogawa S.K., Vamanrao A., Uchida N.* Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. *Neuron*. 2012. 74 (5): 858–73.
- Wise R.A., Koob G.F.* The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2014. 39: 254–262.
- Yagishita S., Hayashi-Takagi A., Ellis-Davies G.S.R., Urakubo H., Ishii S., Kasai H.* A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science*. 2014. 345 (6204): 1616–1620.
- Yin H.H., Knowlton B.J.* The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. 7 (6): 464–476.
- Zellner M.R., Ranaldi R.* How conditioned stimuli acquire the ability to activate VTA dopamine cells: A proposed neurobiological component of reward-related learning. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. 34 (5): 769–780.

A MODEL OF THE NEURONAL MECHANISM OF THE INSTRUMENTALIZATION OF MOVEMENTS CAUSED BY STIMULATION OF THE MOTOR CORTEX

V. I. Maiorov[#]

Department of Higher Nervous Activity Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

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

A model of the neuronal mechanism of instrumentalization (spontaneous reproduction) of movements caused by reinforced stimulation of the motor cortex is presented. Instrumentalization is based on enhancing the excitatory connections of the cortex pyramidal neurons 1) with dopamine neurons, 2) with each other under conditions of “dopamine drive”. The correct change in the connections between the pyramidal neurons is critically dependent on the reduction of dopamine drive immediately after reaching the target state of neural activity.

Keywords: conditional reflex, cortex, dopamine, incentive motivation, reinforcement, drive reduction

УДК 612.821.6

ХРОНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ: ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ

© 2021 г. Л. А. Майорова^{1,2,*}, М. В. Петрова^{2,3}, И. В. Пряников², А. В. Гречко²

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

² ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реабилитологии и реаниматологии», Москва, Россия

³ Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

*e-mail: larimayor@gmail.com

Поступила в редакцию 21.10.2020 г.

После доработки 05.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Обзор посвящен анализу литературы по исследованию состояний патологического нарушения (угнетения) сознания на основе применения нейровизуализационных, электрофизиологических и других неинвазивных методик оценки активности нервной системы. Освещены проблемы постановки диагноза и прогнозирования восстановления пациентов с хроническими нарушениями сознания. Рассматриваются нейровизуализационные, электрофизиологические, физиологические и другие корреляты хронических нарушений сознания, таких как состояние минимального сознания и синдром ареактивного бодрствования. Обсуждаются пути решения проблем диагностики и прогноза при хронических нарушениях сознания.

Ключевые слова: хронические нарушения сознания, вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, нейровизуализация, ЭЭГ, ТМС, ИМК, ФБИКСС, вариабельность сердечного ритма, реабилитационный потенциал

DOI: 10.31857/S0044467721020076

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в медицинской практике стали доступными различные, в том числе высокотехнологичные, методы нейрореабилитации. При этом персонифицированный подход является наиболее перспективным в нейрореабилитации пациентов с нарушениями функций мозга, в том числе с хроническими нарушениями сознания (ХНС). Такой подход включает, в первую очередь, точность постановки диагноза, а также основанное на многолетнем клиническом опыте определение реабилитационного прогноза у конкретного пациента.

Однако используемые в клинике шкалы оценки состояния пациентов с угнетением сознания, обусловленного как церебральными повреждениями (черепно-мозговая травма (ЧМТ), острые нарушения мозгового кровообращения, внутричерепные новообразования и т.д.), так и немозговыми причинами (экзогенные интоксикации, метаболические, инфекционные заболевания и др.), основанные на данных визуального наблюдения за

поведением, и выявление, по возможности, характера и степени неврологических нарушений (шкала комы Глазго, FOUR (the Full Outline of Unresponsiveness score), пересмотренная версия шкалы восстановления после комы (coma recovery scale – revised, CRS-R), шкала исходов Глазго и т.д.), не позволяют все же сделать исчерпывающее диагностическое и прогностическое заключение. На сегодняшний день признается, что у пациентов с длительными нарушениями сознания зачастую имеет место гипердиагностика (Andrews et al., 1996; Childs et al., 1993; Schnakers et al., 2009; van Erp et al., 2015), что порождает проблемы, в том числе, этического характера, когда пациент может недополучать реабилитационное лечение в течение длительного времени по причине ошибочного присвоения его состоянию низкого реабилитационного потенциала.

Диагностическая и прогностическая точность в клинике ХНС (вегетативное состояние длительностью более 3 мес в случае нетравматического генеза нарушения сознания

и более 12 мес – в случае травматического, а также состояние минимального сознания (СМС) “плюс” и “минус” (более подробно см. ниже) (Александрова и др., 2015)) может быть повышена на основе информации, полученной с использованием инструментальных методик, включающих нейровизуализационные, электрофизиологические и другие данные.

Использование объективных/инструментальных диагностических методов в рутинной практике нейрореаниматологии имеет большой потенциал для решения указанной клинической проблемы (Stevens, Sutter, 2013; Gosseries et al., 2014). При этом, исходя из представлений о структурно-функциональном субстрате сознания как высшей психической функции, нейровизуализационные данные, включая диффузно-тензорную МРТ и функциональную МРТ высокого разрешения, и другие методы исследования мозговой активности рассматриваются в качестве наиболее перспективных в плане создания более мощных, чем имеющиеся, диагностических и прогностических алгоритмов для группы пациентов с ХНС. При этом, несомненно, стоит отметить, что существует целый ряд объективных и субъективных ограничений при проведении нейровизуализационных исследований у данной категории пациентов, а также недостаточная степень доступности этих технологий в рутинной практике соответствующих медицинских учреждений.

Целью обзора является систематизация имеющихся данных о современных методах повышения точности диагностики и прогноза у пациентов в вегетативном состоянии (ВС) и СМС.

1. ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СОЗНАНИЯ

К числу форм длительных нарушений сознания относятся вегетативный статус (синдром ареактивного бодрствования/апатлический синдром), состояние минимального сознания “плюс” и “минус”, а также выход из состояния минимального сознания. При сохранении ВС более 3 мес (для нетравматического генеза) и более 12 мес (для травматического) диагностируется “перманентное” ВС. До этого срока, начиная с первого месяца от начала заболевания, ХНС классифицируется как “персистирующее”. СМС “минус” диагностируется, если пациент выходит из ВС,

при этом отмечаются стойкая фиксация и слежение взора, могут присутствовать эмоциональные реакции, но признаки понимания речи (выполнение инструкций) отсутствуют. СМС “плюс”, помимо вышеперечисленного, характеризуется появлением выполнения простых вербальных инструкций, но отсутствием продукции речи. Выход из СМС сопровождается появлением собственной речи, ответов жестами или использованием предметов по их функциональному назначению (Зайцев, 2014; Александрова и др., 2015; Потапов и др., 2020).

В клинической практике определение формы хронического нарушения сознания представляет значительные трудности вследствие, в первую очередь, минимальной и/или непостоянной доступности пациентов контакту. По данным зарубежных исследований, гипердиагностика при постановке диагноза “синдром ареактивного бодрствования”/вегетативное состояние достигает ~40% случаев, причем эта цифра остается практически неизменной на протяжении последних 30 лет (Andrews et al., 1996; Childs et al., 1993; Schnakers et al., 2009; van Erp et al., 2015). То есть почти у каждого второго пациента с диагнозом ВС, не проявляющего поведенческих ответов, при более детальном и комплексном исследовании могут выявляться разные формы “скрытого” сознания (Schiff, 2015; Gosseries et al., 2014; Formisano et al., 2013; Shea, Bayne, 2010).

Возможны несколько причин ошибочного диагноза при использовании только поведенческих методик, например, шкалы исходов Глазго (Jennett, Bond, 1975) или пересмотренной шкалы восстановления после комы/CRS-R (Giacino et al., 2004) (несмотря на эффективность последней в целом по сравнению с другими клиническими шкалами (Lucca et al., 2019)). Во-первых, подобные методики являются зависимыми от опыта врача и четкости соблюдения протокола обследования (Giacino et al., 2009; Løvstad et al., 2010; Seel et al., 2010). Во-вторых, имеет место совпадение диагностических критериев при дифференциальной диагностике хронических нарушений сознания (ХНС) и других состояний (например, среднее время установления корректного диагноза при синдроме запертого человека (locked-in syndrome) у пациентов с ранее поставленным диагнозом ВС составляет, по некоторым данным, 79 дней (León-Carrión et al., 2002)), а различие ре-

флукторных и направленных реакций пациента не является, как можно подумать, тривиальной задачей (Giacino et al., 2009; Smith, Delargy, 2005). В-третьих, реакции пациентов в состоянии минимального сознания не всегда согласованы с раздражителем, а могут быть отставленными во времени, и если пациенту не предоставлены достаточные возможности для реализации ответа, велика вероятность эти реакции упустить (Coleman et al., 2009). На клиническую оценку уровня сознания к тому же влияют колеблющийся уровень бодрствования и внимания, состояние двигательной и чувствительной сферы, функции восприятия и продукции речи, наличие болевого синдрома, а также иммобилизация пациента (Schnakers et al., 2010; Marjers et al., 2009).

Остается также открытым вопрос, являются ли ВС и СМС состояниями, принципиально отличными по признаку наличия сознания по типу “да/нет” или мы имеем дело с градуальным изменением уровня сознания (Kotchoubey et al., 2014). В этой связи уместно упомянуть об имеющемся отечественном опыте клинического описания подобных состояний в процессе восстановления сознания и психической деятельности пациентов после тяжелой ЧМТ — с числовым ранжированием, а также более дискретной и детальной (по сравнению с указанными выше шкалами) характеристикой функциональных возможностей и учетом манифестации отдельных функций, присущих каждой стадии восстановления (Доброхотова и др., 1985; 1996; Зайцев, 2014). Использование этой системы оценки состояния при ХНС позволяет получать ответы на сформулированные выше вопросы как минимум при анализе индивидуальных наблюдений.

В целом же есть основания считать балльные поведенческие методики оценки текущего уровня сознания не до конца надежными без проведения дополнительных диагностических процедур. Полагается, что усиление стандартных неврологических протоколов инструментальными методиками исследования активности мозга может существенно повысить точность постановки диагноза у пациентов с длительными нарушениями сознания (Laureys, Schiff, 2012; Giacino et al., 2009; Coleman et al., 2009).

С точки зрения составления прогноза поведенческие обследования, если они проводятся многократно и тщательно, являются

базовой составляющей формирования врачебного суждения (Wannez et al., 2017). Однако, как уже отмечалось, поведенческие оценки, будучи субъективным методом исследования, имеют ряд слабых сторон (Giacino et al., 2009), поэтому на сегодняшний день продолжается поиск более точных и объективных прогностических маркеров при ХНС.

Как в ранних, так и в относительно недавних работах этиология, возраст, длительность ХНС описаны как наиболее важные факторы прогноза исхода заболевания (Jennett, 2005; Celesia, 2016). В частности, нетравматическое повреждение ухудшает прогноз функционального восстановления, а молодой возраст улучшает.

Во многих исследованиях прогнозирование исхода ХНС, основанное на клинических данных, дополняется данными инструментальных исследований: электроэнцефалографии (ЭЭГ) и вызванных потенциалов (ВП) (Kang et al., 2014; Hofmeijer, Chennu et al., 2017); компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), МРТ (Stender et al., 2014; Wu et al., 2015), и другими физиологическими и биохимическими показателями (Rundgren et al., 2009).

Клинико-инструментальный подход позволяет повысить точность прогноза восстановления уровня сознания у пациентов с ХНС, однако поиск информативных маркеров для предсказания исходов заболевания остается по-прежнему актуальной задачей. Так, показано, что использование лишь одного инструментального метода для составления клинического прогноза при ХНС является неэффективным (Rossetti et al., 2016; Vernat, 2016). В этой связи исследователи видят большой потенциал для решения проблемы предсказания исходов ХНС, как отмечено выше, в объединении клинических данных с данными нейровизуализационных, электрофизиологических и других методик (Rossetti et al., 2016; Stevens, Sutter, 2013; Gosseries et al., 2014).

Возможно, наиболее эффективным является объединение данных нескольких инструментальных методик в одной модели. В пользу такого представления свидетельствует опыт ведущих клиник, который показывает, что для корректной диагностики уровня сознания у пациентов с ХНС необходимо одновременное проведение целого комплекса нейробиологических и других обследований.

2. НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НАЛИЧИЯ СОЗНАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХНС

2.1. Функциональная МРТ

Исследования с применением фМРТ в рамках данной клинической проблемы до недавнего времени были преимущественно направлены на выявление “скрытого” сознания у пациентов путем оценки специфических церебральных паттернов активации в ответ на команды или при пассивном восприятии стимулов (Demertzi et al., 2014b). В работах (Owen et al., 2006; Vardin et al., 2011; Vardin et al., 2012) было установлено, что у пациентов с диагностированным ВС может наблюдаться вызванная активность коры больших полушарий головного мозга (связанная с восприятием и пониманием речи, обработкой зрительных стимулов, работой воображения и т.д.), не отличимая от таковой у здоровых испытуемых в аналогичных условиях.

Несмотря на очевидные достоинства, фМРТ с заданием имеет свои методологические особенности и затратна с точки зрения временного и трудового ресурсов. В том числе и по этой причине в последнее время имеет место смещение фокуса исследовательского внимания в сторону использования *фМРТ покоя* (регистрация спонтанной активности мозга в отсутствие задания или какой-либо стимуляции (Курганский, 2018)) (Sinitsyn et al., 2018; Wu et al., 2015; Demertzi et al., 2015; Fischer et al., 2016; P. et al., 2015 и др.)

С помощью фМРТ покоя были получены данные о наиболее типичных паттернах функциональной нейросетевой реорганизации мозга при ХНС. Так, были выявлены изменения в работе *сети по умолчанию/сети пассивного режима работы мозга* (DMN-default mode network) (Silva et al., 2015), *сети управляющих функций* (Wu et al., 2015; Demertzi et al., 2014b), *сети салиентности* (считается ответственной за выделение значимого стимула из окружающей среды) (Qin et al., 2015; Fischer et al., 2016), *сенсомоторной сети* (Yao et al., 2015), *слуховой сети* (Yao et al., 2015), *зрительной сети* (Demertzi et al., 2014a) и в подкорковых сетях (He et al., 2015).

С точки зрения разделения группы здоровых и группы пациентов с нарушением сознания наиболее информативной оказались *сеть по умолчанию* и *слуховая сеть*. Согласно данным литературы, область *медиальной пре-*

фронтальной коры, являясь частью *сети по умолчанию*, отвечает за процессы “внутренней осведомленности” и за так называемое “расфокусированное сознание” (Vanhaudenhuyse et al., 2011). Наличие и сила функциональной коннективности между этой областью и задней поясной корой могут быть прогностическими признаками выхода из комы (Silva et al., 2015). Согласно мнению Schiff (2010), основанному на наблюдении пациентов с ЧМТ, именно в этой области мозга наблюдаются наибольшие изменения при восстановлении сознания (Schiff, 2010).

Отмечается перспективность применения анализа межсетевой коннективности для уточнения диагноза нарушения сознания (Demertzi et al., 2014b).

Внутри- и межсетевая *функциональная коннективность*, по мнению исследователей, также является перспективным индикатором функционального повреждения мозга и вероятности восстановления сознания (Silva et al., 2015; Di Perri et al., 2016). Так, функциональная коннективность *сети по умолчанию* (Fernández-Espejo et al., 2012; Cauda et al., 2009) на уровне коннектома снижена у пациентов с ХНС до различной степени в зависимости от клинической тяжести заболевания.

В исследовании коллектива авторов НИИ неврологии РАН были получены данные о специфических/аномальных паттернах функциональной коннективности, отличающихся у пациентов в ВС и СМС на фоне общего снижения интегрированности коннектома у пациентов с ХНС относительно нормы (Sinitsyn et al., 2018).

Имеет значение и общее число регистрируемых *сетей покоя*. По данным литературы, у пациентов в коме, при ВС и других формах ХНС общее число компонент (нейронных сетей) меньше, чем у здоровых испытуемых (Demertzi et al., 2014b; Sharova et al., 2020).

Подробнее с вопросом можно также ознакомиться в обзорах отечественных и зарубежных авторов (Е.А. Кондратьева и др., 2016; Пирадов и др., 2018; Song et al., 2018b).

В качестве паттернов активности мозга, наиболее значимых для составления прогноза восстановления сознательной деятельности у пациентов с нарушениями сознания, выделяют: функциональную коннективность между передней медиальной префронтальной корой и задней поясной корой (внутрисетевая коннективность, *сеть по умолчанию*)

(Song et al., 2018b; Silva et al., 2015), а также латеральной теменной областью (Wu et al., 2015); функциональную коннективность между передней медиальной и дорсомедиальной префронтальной корой (межсетевая коннективность, *сеть по умолчанию* – *сеть управляющих функций*) (Song et al., 2018b; Di Perri et al., 2016); кросс-модальную функциональную коннективность слуховой и зрительной систем (Demertzi et al., 2015).

В исследовании Song и соавт. (2018) была построена модель, которая с точностью до 88% предсказывала, у кого из пациентов в дальнейшем восстановится сознание. В этом же исследовании было установлено, что использование одновременно и клинических, и нейровизуализационных данных о работе мозга увеличивает точность предсказания (Song et al., 2018a).

В другом исследовании анализ функциональной коннективности лобно-теменных областей и задней поясной коры методом опорных векторов позволил предсказать восстановление сознания у пациентов в коме и в ВС в 81.25% случаев (Wu et al., 2015).

Стоит отметить, что практикуемый на сегодняшний день подход к обработке нейровизуализационных данных на уровне групповых сравнений или применения различных классификаторов является лишь предварительным этапом разработки алгоритмов идентификации состояния на индивидуальном уровне (у конкретного пациента). При этом большинство приведенных исследований базируются на анализе небольшого числа пациентов, что бывает недостаточным для построения надежных систем предсказания. Вместе с тем даже при относительно крупных размерах выборки (например, 100–150 случаев) выявляется относительно небольшой процент пациентов с верифицированным через год от начала заболевания благоприятным исходом. Это накладывает дополнительные методологические ограничения при создании прогностических алгоритмов. К числу подобных ограничений можно отнести также ряд возможных особенностей состояния пациентов с ХНС, которые обуславливают либо отказ от фМРТ-исследования, либо проведение его на фоне предварительного седирования, что существенно затрудняет интерпретацию полученных результатов.

2.2. Диффузионно-взвешенная МРТ

Будучи единственной неинвазивной методикой изучения состояния белого вещества

головного мозга и структурной/анатомической коннективности *in vivo*, диффузионно-взвешенная МРТ позволила выделить подкорковые анатомические корреляты функционального дефицита у пациентов с ХНС.

По данным мета-анализа Zhang et al. (2017), состояние мозолистого тела достоверно отражает уровень сознания у пациентов с ЧМТ, что согласуется с полученными ранее данными Н.Е. Захаровой и соавт. (2010) (Zhang et al., 2017; Захарова и др., 2010). По результатам обобщения ряда исследований пациентов с ХНС (вследствие ЧМТ), гистопатологические корреляты глубины нарушений сознания *post mortem* определяются не локализацией повреждения (диффузного аксонального повреждения (ДАП) и повреждения таламуса), а его степенью (Graham et al., 2005), что соответствует также данным прижизненных МРТ-исследований (Zakharova et al., 2014; Потапов и др., 2020).

У пациентов с анокическим повреждением головного мозга (Van Der Eerden et al., 2014) и после ЧМТ (Александрова и др., 2015; Потапов и др., 2020) обнаруживаются повреждения белого вещества в области ножек мозга, мозолистого тела, таламуса и ствола мозга.

Установлено также, что уровень структурной корково-корковой и корково-таламической связности (на фоне общего снижения относительно нормы) коррелирует с уровнем сознания при ХНС: выше у пациентов, *выходящих из СМС* по сравнению с СМС, и ниже у пациентов в ВС (Fernández-Espejo et al., 2012). Причем сохранность корково-таламических связей, по-видимому, имеет большее значение. Так, по данным фМРТ, интактные таламо-кортикальные функциональные связи у пациентов в состоянии ареактивного бодрствования и минимального сознания ассоциированы с наличием у них волевого контроля слухового внимания по механизму *top-down* (Monti et al., 2015), а также, как описано в случае выхода пациента из ВС, с благоприятным прогнозом течения заболевания (Laureys et al., 2000). И напротив, также в рамках частного случая было показано, что нарушение таламо-кортикальных связей определяет наличие вегетативного состояния, несмотря на сохранность корково-корковых связей (Boly et al., 2009).

Следует отметить ряд работ, где используется машинное обучение для обработки данных

диффузионно-взвешенной МРТ и автоматического разделения пациентов с различным уровнем сознания. Такой анализ подкоркового белого вещества мозга и таламических областей позволил с 95%-й точностью разделить группу пациентов на ВС и СМС (Fernández-Espejo et al., 2011), а на основе данных о состоянии таламокортикальных путей удалось построить модель, с 81–84%-й точностью относящей пациентов к группе ВС, СМС “плюс” или СМС “минус” (Zheng et al., 2017).

По данным диффузионно-взвешенной МРТ с использованием алгоритмов машинного обучения также удается построить прогностические модели восстановления пациентов с ХНС. Так, в исследовании Galanaud и соавт. (2012) на основании анализа 20 трактов белого вещества у 105 пациентов с ХНС с точностью до 84% удалось выделить пациентов с благоприятным исходом при последующем наблюдении в течение 1 года (Galanaud et al., 2012). В ходе другого исследования было установлено, что неблагоприятным является специфичное снижение показателей степени интеграции белого вещества в задней части мозолистого тела и внутренней капсулы, нижнем продольном пучке и ножке головного мозга (Galanaud et al., 2012). Для раннего прогноза (3 мес) у пациентов с ХНС вследствие как ЧМТ, так и других причин поражения головного мозга наиболее информативными оказались данные коэффициента радиальной диффузии (один из показателей диффузионно-взвешенной МРТ) левой верхней ножки мозжечка. Точность предсказания составила 87.5% (Wu, 2016).

2.3. Радиоизотопная диагностика

Еще в конце 1980-х годов с применением методов ПЭТ и ОФЭКТ было показано снижение по сравнению с нормой церебрального кровотока и обмена в коре и ВС, по некоторым данным, до 40–50% (De Volder et al., 1990; Monti et al., 2010). При этом процесс восстановления сознательной деятельности, как было установлено, необязательно сопровождается ростом общего метаболизма мозга (Laureys et al., 1999b). Соответственно, этот показатель не является достаточно чувствительным маркером для оценки наличия сознания у пациентов или составления прогноза.

Применение ПЭТ с повоксельной оценкой полученных изображений позволило выделить области мозга, отражающие уровень

сознания с большей надежностью. Было установлено, что у пациентов с нарушениями сознания снижается метаболизм глюкозы в лобно-теменно-височной области преимущественно слева и в зонах, связывающих эту область с ядрами таламуса (Laureys et al., 1999a). При пассивной слуховой, а также при болевой стимуляции выделяют значимую активацию в области среднего мозга, контралатерального таламуса и первичной сенсорной коры, однако регистрируемая активность у пациентов в ВС, в отличие от нормы, не обрабатывается далее на более высоких уровнях (в ассоциативной коре) (Laureys et al., 2002).

С применением меченой воды ($H_2^{15}O$) также получены данные о временной связи процесса восстановления сознания с возобновлением функциональных взаимодействий таламуса с ассоциативной корой у пациентов в ВС (Laureys et al., 2000).

У пациентов в СМС фронто-париетальные области являются метаболически сохранными по данным ПЭТ. Например, эмоционально значимые слуховые стимулы по механизму bottom-up (например, имя пациента) вызывали у пациента в СМС распространенную активацию, паттерн которой сопоставим с таковым у здоровых людей (Laureys et al., 2004). Сопоставимую с группой нормы активность мозга (в областях, связанных с обработкой болевого сигнала) вызывают также болевые раздражители (Voly et al., 2008). В целом эти исследования свидетельствуют о роли ассоциативной коры, а не первичной сенсорной, в феномене появления сознания у пациентов с ХНС. При этом сохранность уровня метаболизма во фронто-париетальной нейронной сети и ее связей с таламусом является наиболее важным для восстановления сознательной деятельности.

Сниженный метаболизм, по данным ПЭТ, обнаружен также в левых корковых областях речевой сети и левых сенсомоторных областях коры больших полушарий у пациентов в СМС “минус” по сравнению с пациентами в СМС “плюс” (Bruno et al., 2012).

В исследованиях с применением алгоритмов машинного обучения для анализа данных ПЭТ преследуется цель вычисления вероятности принадлежности пациента к группе ВС или СМС, а также вероятности благоприятного прогноза. В одном из таких исследований было показано, что данные ПЭТ, по сравнению с *фМРТ с заданием* (как,

например, в работе Owen и соавт. (2006)), позволяют достичь большей точности при прогнозировании исхода заболевания у пациентов с ХНС (Stender et al., 2014).

Однако метод ПЭТ ввиду ограниченного разрешения, ионизирующего излучения, сложности проведения и отсутствия по большей части специфичности не привлек достаточного внимания в плане его клинического применения.

2.4. Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (фБИКСС)

фБИКСС (fNIRS – functional near infrared spectroscopy) – метод неинвазивной оценки мозговой активности путем измерения поглощения ближнего инфракрасного света тканями мозга (Villringer, Dirnagl, 1995). Благодаря различиям спектров поглощения в диапазоне длин волн 650–950 нм, метод фБИКСС позволяет определять относительные изменения концентрации оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в мозговом кровотоке и на основе этих данных, как и для фМРТ, строить карты активности мозга (Obrig, Villringer, 2003; Jddotobsis, 1977). Данный метод имеет более высокое пространственное разрешение (порядка 1–2 см) по сравнению с ЭЭГ/МЭГ (Irani et al., 2007) и относительно более высокое временное разрешение (порядка миллисекунд) по сравнению с фМРТ (Agbangla et al., 2017). Кроме того, метод прост в обращении, бесшумен, относительно недорог, устойчив к артефактам движения и факторам среды, толерантен к наличию металлических имплантов, таких как, например, системы стимуляции мозга или сердца. Все это обеспечивает возможность длительных непрерывных и/или повторяющихся исследований у постели больного (Irani et al., 2007), в том числе при нейромодуляционной терапии в режиме “онлайн”.

В литературе есть работы по регистрации активности моторной коры при воображении движений у пациентов с НС с применением методики фБИКСС (Kempny et al., 2016). Несмотря на то что в указанной публикации не было найдено различий активации между группой ВС и СМС, авторы выразили оптимизм относительно клинического применения метода. В этом исследовании впервые была показана возможность применения данной технологии при ХНС. Другие описанные случаи использования методики фБИКСС

у недоступных контакту пациентов показали ее применимость в случае синдрома “запертого человека” (Abdalmalak et al., 2017; Gallegos-Ayala et al., 2014; Naito et al., 2007).

Интересное, на наш взгляд, исследование было проведено в 2018 г. Zhang и соавт. В этом исследовании с помощью методики фБИКСС были зарегистрированы корковые ответы (в префронтальной и затылочной области) во время спинномозговой стимуляции в режиме реального времени. Было показано, что короткая (30 с) спинномозговая стимуляция вызывает значимые изменения активности коры полушарий ГМ, причем чем короче интервал между стимуляциями, тем более значительны такие изменения. Важно отметить, что наблюдаемый феномен более выражен у пациентов с последующим благоприятным исходом (Zhang et al., 2018; Si et al., 2015).

Таким образом, методика фБИКСС обладает рядом уникальных характеристик, обеспечивающих ее перспективность для применения в клинике ХНС.

3. ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ НАЛИЧИЯ СОЗНАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ С ХНС

3.1. Электроэнцефалография

Спонтанные колебания активности мозга, регистрируемые при помощи ЭЭГ, позволяют получить значимую информацию о работе мозга на основе данных о локальной и глобальной синхронизации, функциональной и эффективной коннективности, топографических характеристиках нейрональных сетей. Накопленные данные свидетельствуют в пользу того, что данные характеристики электрической активности мозга у пациентов достоверно связаны с наличием сознательной деятельности (Chennu et al., 2017; Sitt et al., 2014; Chennu et al., 2014; Fellingner et al., 2011), уровнем метаболических потребностей мозга (S. Chennu et al., 2014), а также с исходом заболевания (Schorr et al., 2016; Chennu et al., 2017; Sitt et al., 2014).

Показано, что диагностическую и прогностическую значимость при ХНС имеет ряд специфических особенностей паттерна спонтанной ЭЭГ. Для ЭЭГ пациентов с необратимым угнетением сознания более характерны доминирование полиморфной или пароксизмальной дельта-активности, а также тета-

ритма частотой около 5/с; высокая нестабильность паттерна ЭЭГ или, напротив, его монотонность; устойчивое во времени доминирование в передних корковых зонах ритмической заостренной высокоамплитудной медленной активности в сочетании с эпилептиформными комплексами — при угнетении амплитуды по задним областям (Гриндель, 1988; Добронравова, 1995; Шарова и др., 2008; Шарова, Романова, 2019). В последние годы значительное внимание уделяется характеру проявления эпилептиформной активности в качестве значимого фактора исхода ХНС (Александров и др., 2018).

Установлено также, что состояние минимального сознания по сравнению с ВС характеризуется более сохранной ЭЭГ-картиной сна, тогда как у пациентов в ВС, при наличии поведенческих паттернов сна, соответствующие изменения электроэнцефалографических знаков цикла сон-бодрствование отсутствуют (Landsness et al., 2011).

Наряду с этим важное значение для диагностики и прогнозирования ХНС имеет количественная оценка показателей ЭЭГ.

Так, по сравнению с нормой, у пациентов с ХНС наблюдается повышение мощности дельта- (0.1–3 Hz) (Chennu et al., 2017; Chennu et al., 2014; Varotto et al., 2014), но снижение мощности тета- (4–7 Hz) и альфа- (8–15 Hz) ритма (Naro et al., 2016a; Sitt et al., 2014). Более того, у пациентов в ВС такие изменения более выражены, чем у пациентов в СМС.

Наряду с информативностью мощностных параметров ЭЭГ показана также значимость ее частотных характеристик, включая интегральные (средняя частота спектра мощности, эффективная частотная полоса) в диагностике и прогнозировании ХНС (Шарова et al., 2014; Шарова, Романова, 2019).

Функциональная коннективность считается одним из важнейших показателей ЭЭГ, связанных с наличием сознательной деятельности.

В диапазоне альфа-частот у пациентов с ХНС по сравнению с нормой снижается функциональная связность во всех областях мозга, а также локальная и крупномасштабная нейросетевая эффективная коннективность, наряду с общим снижением количества узлов в нейронных сетях (Chennu et al., 2014; Naro et al., 2016a). У пациентов в ВС показатель коннективности в альфа-частотном диапазоне значимо ниже, чем у пациентов в

СМС (особенно между удаленными областями мозга) (Chennu et al., 2017; King et al., 2013). В целом наблюдается положительная корреляция между уровнем сознания у пациентов с ХНС и показателями нейросетевой связности на уровне альфа-частот (Chennu et al., 2017). В значительной степени это относится к регионарным характеристикам межполушарной коннективности альфа-активности (Гриндель и др., 2006), в первую очередь — между симметричными лобными областями (Шарова, Романова, 2019; Шарова и др., 2008), что согласуется с приведенными выше данными трактографии мозолистого тела при ХНС. И наоборот, нейросетевая интеграция (на уровне дельта-частот) дельта-активности и уровень сознания, по данным исследований, отрицательно коррелируют друг с другом (Chennu et al., 2017; Chennu et al., 2014; Varotto et al., 2014).

Объединение нескольких параметров ЭЭГ представляется актуальным направлением ЭЭГ-исследований при ХНС. Предложена автоматическая классификация состояния сознания пациентов, основанная на сочетании параметров ЭЭГ: мощности низких частот, сложности ЭЭГ и функциональной связности областей мозга (Sitt et al., 2014).

В другом исследовании обработка ЭЭГ, записанной у пациентов в состоянии покоя, с применением метода опорных векторов позволила дифференцировать группы пациентов с ВС и МС, исходя из чего был сделан вывод о том, что концепция коннективности (мозга) является ключевой для определения уровня сознания (Höller et al., 2014).

Кроме того, сама по себе сложность ЭЭГ и глобального ответа на внешние стимулы может отражать уровень процессов сознательного восприятия (Faugeras et al., 2011; Bekinshtein et al., 2009b).

В качестве электроэнцефалографических ориентиров восстановления пациентов с ХНС, согласно данным литературы, можно выделить:

- общую сложность функциональных нейросетевых взаимодействий (Schartner et al., 2015; Chennu et al., 2017);

- лобно-теменную функциональную коннективность в альфа-диапазоне (Koch et al., 2016; Siclari et al., 2014; Chennu et al., 2017);

- межполушарную функциональную коннективность лобных областей в альфа-диапазоне, а также в широкой частотной полосе

(0.5–20 Гц) (Гриндель и др., 2006; Шарова и др., 2008; Шарова, Романова, 2019);

– функциональную коннективность в дельта-диапазоне (Chennu et al., 2017);

– ЭЭГ-энтропию (Sarà et al., 2011);

– амплитуду, частоту, реактивность и индекс, включающий все три показателя (Vagnato et al., 2015).

Функциональная и эффективная коннективность, как и соответствующая топография нейронных сетей, – это тот показатель, с помощью которого можно диагностировать и прогнозировать ХНС. Имеет место отрицательная связь между функциональной коннективностью в дельта-диапазоне и клиническим исходом у отдельных пациентов (Chennu et al., 2017).

Спектр мощности ЭЭГ в состоянии покоя, полученный в первый месяц после тяжелой ЧМТ, может в определенной степени предсказать шансы на выживание или смерть через шесть месяцев у пациентов с ВС и СМС (Fingelkurts et al., 2011).

В работе Golkowski и соавт. (2017) было установлено, что выход из комы связан с переходом от низкоамплитудных паттернов ЭЭГ к высокоамплитудной дельта-активности. Авторы предложили использовать мощность дельта-диапазона в качестве маркера благоприятного исхода у пациентов с ХНС (Golkowski et al., 2017).

Особо следует подчеркнуть значимость для диагностики и прогнозирования ХНС *анализ реактивных изменений ЭЭГ* при предъявлении внешних стимулов – афферентных индифферентных (ритмический свет, звуковой тон), а также биологически или социально значимых для человека: голоса близких людей, обращение по имени, прослушивание музыки или песен, а также звуков живой природы. Описаны варианты реактивных изменений паттерна ЭЭГ и различных количественных показателей (включая топографию эквивалентных дипольных источников отдельных биоэлектрических феноменов), характерных для обратимого и необратимого угнетения сознания (Шарова, 2005; Sharova et al., 2018; Zigmantovich et al., 2019). Такой подход способствует пониманию механизмов формирования разных форм угнетенного сознания и представляется сопоставимым по эффективности, но менее физически и материально затратным для выявления элементов скрытого сознания у пациентов с ХНС.

В целом, по мнению Hauger и соавт. (2017), о разработке точных рекомендаций по стандартизированным электрофизиологическим диагностическим процедурам в клинике ХНС говорить еще рано, но электрофизиологические методы могут внести важную дополнительную диагностическую информацию о наличии скрытого сознания у некоторых пациентов с ХНС (Hauger et al., 2017).

3.2. Вызванные потенциалы

Современные теории сознания предполагают, что более ранние компоненты вызванных потенциалов (ВП) мозга соответствуют бессознательным стадиям обработки информации, тогда как поздние компоненты с латентностью от 300 мс (с более обширной топографией корковых представительства) – сознательной обработке (Faugeras et al., 2011). Длиннолатентные, или когнитивные вызванные потенциалы, такие как P300, N400, P600, а также поздний положительный комплекс, включающие в качестве нейроанатомического субстрата лобно-височно-теменные области, относят к ЭЭГ-маркерам сознательной перцепции (Vanhaudenhuyse et al., 2008; Boly et al., 2011).

В литературе имеются работы по использованию методики регистрации вызванных потенциалов у пациентов с ХНС как с активными (Fellinger et al., 2011), так и с пассивными заданиями (Окнина и др., 2011; Faugeras et al., 2011; King et al., 2013; Sitt et al., 2014). Несмотря на то что поздние компоненты ВП чувствительны к наличию элементов или компонентов сознания (поскольку эти компоненты сопряжены прежде всего с разными формами внимания; например, характеристики некоторых когнитивных ВП достоверно отличаются между группами здоровых и пациентов с ХНС (Wijnen et al., 2007), а также само наличие когнитивных ВП у некоторых пациентов в ВС может свидетельствовать о той или иной степени сохранности сознания (Joh et al., 2012)), диагностической мощности этих показателей как таковых для дифференцировки пациентов в ВС и СМС оказалось недостаточно (Ragazzoni et al., 2017).

В исследовании пациентов с длительным бессознательным состоянием (более 30 дней) после ЧМТ (наряду с показателями возраста, пола, баллами по ШКГ и этиологии) информативным является анализ соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) (Трошина и

др., 2019; Гнездицкий, Пирадов, 2015; Щекутьев и др., 1998). Оценка исходов через год после травмы показала наличие достоверной связи между данными ШКГ, значениями ССВП и исходом заболевания. Модель с использованием этих данных позволяет предсказывать 12-месячный исход заболевания (Xu et al., 2012).

В работе Steppacher и соавт. (2020) было показано, что алгоритм, опирающийся на данные ВП (N100, MMN, P300, N400), предсказывает исход ХНС точнее, чем при использовании данных истории болезни (возраст, пол, этиология, диагноз) (Steppacher et al., 2020). Когнитивный вызванный потенциал N400, связанный с семантической обработкой (Kutas, Hillyard, 1980), несмотря на то, что до сих пор нет ясности, с какой стадией обработки – ранней (Hagoort, Brown, 1993) или поздней (Deacon et al., 2004), предлагается в качестве маркера для оценки возможностей обработки речевой информации, который может предсказать вероятность выздоровления пациентов в ВС или СМС (Steppacher et al., 2013). Наконец, согласно данным Л.Б. Окниной (2018), амплитуда и латентность вызванных потенциалов N100, N200, P300, а также топография потенциала P300, выделенных в условиях как с инструкцией, так и без нее, могут служить предикторами восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии и с мутизмом после тяжелой ЧМТ (Oknina et al., 2018).

3.3. Интерфейсы “мозг-компьютер”

Когнитивные интерфейсы мозг-компьютер (ИМК) детектируют изменения на ЭЭГ в ответ на команды или вследствие формирования намерения, обеспечивая возможность коммуникации без включения двигательной функции, что особенно актуально для работы с обездвиженными пациентами (Wolpaw, Birbaumer, 2012). Совершенствование алгоритмов предъявления стимулов и обработки ЭЭГ-сигнала приводит к упрощению работы с технологией и расширению сфер ее применения. В последние годы появляются работы с применением ИМК в клинике ХНС. Имеются исследования по применению ИМК у пациентов с ХНС и синдромом запертого человека.

Так, Lule и соавт. (2013) оценили способность работать в среде ИМК на волне P300 у 16 здоровых испытуемых, 13 пациентов в со-

стоянии минимального сознания, 3 пациентов в вегетативном состоянии и 2 с синдромом запертого человека. По данным этого исследования, 13 здоровых, 1 пациент в состоянии минимального сознания и 1 пациент с синдромом запертого человека смогли успешно наладить коммуникацию, используя ИМК (Lulé et al., 2013). Coyle и соавт. (2012) описали клинический случай пациента в состоянии минимального сознания, успешно работавшего в среде ИМК, основанной на воображении движения, с точностью до 80% (Coyle et al., 2012). Pan и соавт. (2014) разработали гибридный ИМК на потенциале P300 и зрительных вызванных потенциалах устойчивого состояния (англ. steady state visually evoked potentials) для определения наличия сознательной деятельности у пациентов с ХНС. В исследовании участвовали 8 пациентов с ХНС: по клинической оценке, четверо в ВС, трое в состоянии минимального сознания и один с синдромом запертого человека. Из них трое продемонстрировали ассоциированную с сознательной деятельностью способность работать в среде ИМК (1 в ВС, 1 в состоянии минимального сознания, 1 с синдромом запертого человека) (Pan et al., 2014).

Wang и соавт. (2015) объединили две стимульные модальности: слуховую и зрительную, – и добились увеличения эффективности распознавания сигналов мозга за счет эффекта аудио-визуальной интеграции и связанного с этим более выраженного ответа ассоциативных областей коры больших полушарий головного мозга. В работе принимали участие 7 пациентов с ХНС (3 пациента с ВС и 4 в состоянии минимального сознания), из них 1 пациент в ВС и 4 пациента в состоянии МС показали результаты реакции на стимулы, отличные от случайных (Wang et al., 2015).

В целом в подобных исследованиях признаки сознательной деятельности у пациентов с ХНС с большей или меньшей эффективностью регистрируются (Pokorny et al., 2013), однако следует отметить малое (менее 10) количество пациентов практически во всех подобных исследованиях.

Авторы подчеркивают, что именно когнитивные ИМК (например, на волне P300) наиболее перспективны для работы с пациентами с персистирующими нарушениями сознания, поскольку двигательные ИМК (на мюритме) предполагают более сложную/емкую с точки зрения задействованных когнитив-

ных ресурсов подготовительную работу с пациентом.

Диагностика наличия сознания на основе ИМК у пациентов с ХНС находится в стадии разработки — исследований небольшое количество, и все они проведены на малых выборках.

3.4. ЭЭГ в сочетании с методами инвазивной и неинвазивной стимуляции мозга

При совмещении энцефалографии с методами инвазивной и неинвазивной стимуляции, так называемый подход “ТМС+” (например, ЭЭГ с транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС)), стало возможным изучать, в числе прочего, причинно-следственную связь в сетях мозга, в том числе в режиме реального времени (Ilmoniemi, Kičić, 2010; Komssi et al., 2004).

В ряде исследований данные ЭЭГ регистрировались синхронно как с неинвазивной (ТМС (Casali et al., 2013), транскраниальная стимуляция постоянным током и переменным током (Naro et al., 2016b) , так и с инвазивной глубинной стимуляцией головного мозга (Yamamoto et al., 2010) и стимуляцией спинного мозга (Bai et al., 2017a; Bai et al., 2017b).

Совмещение ЭЭГ с ТМС имеет ряд преимуществ (Ilmoniemi, Kičić, 2010; Komssi et al., 2004). В частности, при ТМС-ЭЭГ стимулируют определенную область мозга одним импульсом ТМС и отслеживают локальную реактивность коры, а также быстрые причинные взаимодействия между несколькими группами нейронов после этого (Rosanova et al., 2012; Ragazzoni et al., 2013). Каждый импульс возбуждает корковые нейроны непосредственно, а также транссинаптически (Di Lazzaro et al., 2004) сразу под стимулирующей катушкой, формируя *вызванный ТМС потенциал* (ТЕР — TMS evoked potential), который может быть зарегистрирован с помощью ЭЭГ. *Вызванный ТМС потенциал* позволяет оценить удаленное воздействие ТМС на нейронную обработку в дистальных областях мозга. Важно отметить, что локальная активация, вызванная магнитным импульсом (т.е. ТЕР), распространяется на связанные области транссинаптически в течение последующих десятков миллисекунд (и может быть отслежена путем одновременной записи ЭЭГ), что, следовательно, отражает быстрые причинные взаимодействия между несколькими

группами нейронов (эффективная коннективность (Friston, 2002)), а не просто временные корреляции. Кортиковая возбудимость и эффективная коннективность зависят от физиологического состояния нейронов в стимулируемой области. Например, было установлено, что эти показатели значительно модулируются во время цикла “сон-бодрствование” и при анестезии (Ferrarelli et al., 2010). ТЕР устойчив во времени и воспроизводим (Casarotto et al., 2010), и благодаря этому рассматривается как поддающийся количественной оценке маркер реактивности коры и эффективной коннективности (Veniero et al., 2010).

Индекс, называемый *индексом пертурбационной сложности* (РСІ), был предложен для количественной оценки сложности локальных и удаленных ответов мозга на импульс ТМС (Casali et al., 2013). Было продемонстрировано, что с помощью оценки значений РСІ возможно различать уровень сознания у отдельных лиц во время бодрствования, сна и анестезии, а также у пациентов с ХНС (от ВС до СМС и до выхода из СМС) (Casarotto et al., 2016). В частности, подгруппа пациентов в ВС с высокими значениями индекса может сохранять способность к сознательной деятельности, которая не определяется поведенчески (Casarotto et al., 2016). Его чувствительность при выявлении пациентов в СМС высокая, до 94.7%. У 9 из 43 пациентов в ВС с высокими значениями РСІ через шесть месяцев был благоприятный клинический исход (Naro et al., 2016b).

Таким образом, сложность ответов ТМС-ЭЭГ является важной составляющей для диагностики и прогноза пациентов с ХНС.

В дополнение к ТМС-ЭЭГ начали использоваться синхронные записи ЭЭГ с другими методами стимуляции. Предварительные исследования в основном нацелены на оценку осуществимости этих протоколов нейромодуляции. Например, исследователи обнаружили, что применение транскраниальной стимуляции постоянным током пациентов с ХНС вызывает изменения в лобно-теменных сетях головного мозга (Naro et al., 2016b). При этом только у пациентов в СМС эти изменения положительно коррелировали с временным улучшением по данным модифицированной шкалы выхода из комы после стимуляции.

В целом ЭЭГ является на сегодняшний день наиболее прямой методикой неинвазив-

ной регистрации активности нейронов головного мозга. Такие ее составляющие, как спектр мощности, функциональная и эффективная коннективность, вызванные потенциалы, имеют диагностическую и прогностическую значимость в клинике ХНС. Так же как и сочетание ЭЭГ с ТМС, транскраниальной стимуляцией постоянным током (tDCS) и другими методами стимуляции мозга.

4. АКТИГРАФИЯ

Актиграфия (запись движений тела) используется в клинических условиях для оценки циклов отдыха-активности/паттернов “сон-бодрствование” (например, при бессоннице, нарушениях циркадного ритма или клинического мониторинга в процессе реабилитации пациентов с ЧМТ). Основным преимуществом метода является его простота, экономичность, применимость для длительного мониторинга (вплоть до нескольких месяцев) без ограничения мобильности пациента.

Исследования, посвященные изучению циклов отдыха-активности у пациентов с ХНС с использованием актиграфии, показали, что цикл сна-бодрствования дезорганизуется при снижении уровня сознания (Bekinschtein et al., 2009a). При этом значительные различия между дневной и ночной активностью (т.е. больше в дневное [7:00–11:00], чем в ночное [23:00–7:00] время) наблюдаются только у пациентов с травматическим (а не с аноксическим) повреждением головного мозга (De Weer et al., 2011).

Аналогичная тенденция прослеживается при длительной актиграфии (в течение нескольких дней). Так, было показано, что дерегуляция цикла “отдых-активность” в большей степени наблюдается у пациентов в ВС и с нетравматическим повреждением головного мозга, чем у пациентов в СМС и после ЧМТ (Cruse et al., 2013). Это наблюдение в совокупности с простотой реализации метода позволило авторам сделать предположение о потенциальной прогностической значимости метода.

К ограничениям метода относятся факторы, прямо или косвенно влияющие на двигательную активность пациентов с ХНС: тяжелые двигательные нарушения, спастичность и использование миорелаксантов (Kamper et al., 2016), пассивные движения при уходе за пациентом и связанная с ними систематиче-

ская ошибка при обработке данных (Angerer et al., 2020).

5. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ДОППЛЕРОГРАФИЯ И ПЕРИПЕРСОНАЛЬНОЕ ПРОСТРАНСТВО

Транскраниальная доплерография имеет низкое пространственное разрешение и является простым инструментом по сравнению с более сложными методами (такими как фМРТ и ЭЭГ). Метод неинвазивен, легко доступен, легко воспроизводится и имеет отличные временные характеристики (разрешение 5 мс) для оценки гемодинамических изменений (Rosengarten et al., 2012). Он основан на оценке изменения частоты ультразвуковой волны при отражении от движущихся форменных элементов крови.

Когнитивная и двигательная активность усиливают локальный корковый метаболизм, что через последовательность реакций приводит к увеличению скорости мозгового кровотока (CBFV) (Lassen et al., 1978; Aaslid et al., 1989; Moody et al., 2005). Измеряя CBFV, можно оценить функциональную связность, обеспечивающую выполнение двигательной задачи, учитывая, что церебральный кровоток косвенно оценивает функциональную связь между узлами, составляющими сети мозга (Liang et al., 2013).

Для двигательной задачи был выбран эффект так называемого периперсонального пространства; исследователи наблюдали интересный феномен: стимулы, приближающиеся к границам ближнего к телу пространства (периперсонального пространства), вызывают намного более интенсивную защитную реакцию, чем такие же стимулы, но вдали от этих границ (Vignemont, Iannetti, 2015; Sambo et al., 2012b; Graziano, Cooke, 2006). Этот эффект обеспечивается корково-таламо-стволовыми структурами, обеспечивающими сложные взаимодействия между системами top-down и bottom-up регуляции (Sambo et al., 2012a). Таким образом, любые поведенческие изменения должны быть обусловлены важностью стимулов, присваиваемой им через процессы произвольного (нисходящего) контроля по типу top-down регуляции (Sussman et al., 2016). Оценка гемодинамических ответов мозга на описанное изменение важности стимулов может предоставить информацию, хотя и косвенную, о степени ухудшения кортикально-таламокортикальной связности у па-

циентов с ХНС и, таким образом, об уровне осознания.

С помощью функциональной транскраниальной доплерографии оценивали также модуляцию церебральной гемодинамики во время активации мозга с использованием различных парадигм, например, выполнения двигательных задач, воображения движения (MI) или при сенсорной стимуляции (Salinet et al., 2013; Salinet et al., 2012).

6. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

6.1. *Вариабельность сердечного ритма*

Вариабельность сердечного ритма (BCP) – физиологический феномен, отражающий комплексные взаимодействия между структурами мозга и сердечно-сосудистой системой (Ernst, 2017). Установлена связь BCP с наличием направленного внимания (Cobos et al., 2019) и эмоциональным состоянием (Shi et al., 2017) в норме.

У пациентов с ХНС также отмечалось наличие подобного взаимодействия. Пациенты в ВС и СМС с большей вероятностью реагируют на звуковые и зрительные стимулы, когда мощность низкочастотного звена общего спектра BCP в нормализованных единицах составляет 10–70 с пиком около 0.1 Гц (Riganello et al., 2013). Аналогичная тенденция просматривается и для ноцицептивной стимуляции: у пациентов в СМС выше стандартное отклонение средних NN-интервалов (Cabalabrò et al., 2017) и энтропия BCP по сравнению с пациентами в ВС (Devalle et al., 2018; Riganello et al., 2019).

Энтропия сердечного ритма в отсутствие стимуляции также коррелирует со статусом вегетативной нервной системы и достоверно отличается у пациентов в ВС и СМС (Riganello et al., 2018).

Более благоприятный исход у пациентов в ВС наблюдается, по данным литературы, при более высоких значениях мощности сигнала в диапазоне низких частот в нормализованных единицах (Wijnen et al., 2006).

6.2. *Суточные изменения температуры, артериального давления, гормональной секреции*

В норме большинство биологических и психофизиологических процессов подчиняются циркадному ритму, т.е. ритмическим

изменениям с периодом около 24 ч. Рассинхронизация режима сна и бодрствования с циклом свет-темнота вызывает стресс, снижение иммунитета, когнитивных способностей, в том числе функции внимания и обучения (Wright et al., 1983; Santhi et al., 2007). Известно, что суточные колебания физиологических показателей у людей значимо влияют на когнитивные функции (Chellappa et al., 2018).

С практической точки зрения исследование циркадных ритмов у пациентов с нарушениями сознания, в первую очередь, дает информацию о временных точках, когда остаточные когнитивные функции находятся на пике. Оценка клинического состояния пациентов (например, с использованием шкалы CRS-R) в этих временных точках позволит свести к минимуму риск гипердиагностики у пациентов с ХНС. Установлено, что значения оценки состояния пациента по системе CRS-R варьируют в течение дня (Cortese et al., 2015).

У пациентов в ВС имеют место значимые циркадные изменения температуры тела (Fukudome et al., 1996; Bekinschtein et al., 2009c; Blume et al., 2017), артериального давления (Pattoneri et al., 2005), гормональной секреции (мелатонин) (Guaraldi et al., 2014) и т.д.

Мелатонин, действующий как эндогенный синхронизатор, считается самым точным маркером циркадности ритмов у людей. Однако до настоящего времени исследований суточных колебаний уровня мелатонина у пациентов с тяжелыми повреждениями мозга крайне мало.

На сегодняшний день установлено, что у пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга вследствие ЧМТ уровень секреции мелатонина значительно снижен (Parrigoropoulos et al., 2006; Shekleton et al., 2010) относительно нормы, а в остром периоде (2–5 дней после травмы) отсутствует (Moskała et al., 2004). В исследовании Guaraldi и соавт. (2014) было также показано, что у пациентов в ВС вследствие ЧМТ ночной синтез мелатонина снижен относительно нормы (Guaraldi et al., 2014).

Проведение суточной термометрии может быть предложено в качестве наиболее простого в осуществлении способа мониторинга циркадианных колебаний физиологических показателей у пациента, однако и таких работ

недостаточно и проведены они, как правило, на малых выборках.

В исследовании Matsumoto и соавт. (2013), проведенном на выборке из 10 человек, у 7 пациентов пожилого возраста с ХНС наблюдались колебания температуры тела с периодичностью в 24 ч (Matsumoto et al., 2013).

Степень сохранности циркадианной ритмичности, по-видимому, связана с более высоким уровнем сознания при ХНС. Так, большая сохранность мелатонинового и меньшее отклонение температурного ритма от “здоровой” периодичности (24, 18 ч) соответствует более высоким показателям по CRS-R (Blume et al., 2019).

В пользу этого косвенно свидетельствует найденная зависимость циркадности колебаний температуры тела у пациентов в ВС от этиологии поражения головного мозга: в случае возникновения ВС вследствие ЧМТ показатели температуры тела совершают циркадные колебания, тогда как у пациентов с аноксическим повреждением мозга подобной цикличности не наблюдается (Bekinschtein et al., 2009c).

Также в исследовании Blume и соавт. (2017) была установлена связь между суточными колебаниями температуры тела и показателями активности пациентов с ХНС, однако в этом исследовании связи циркадности ритмов с этиологией повреждения головного мозга найдено не было (Blume et al., 2017). Проведение подобных исследований существенно затрудняется тем, что у пациентов с нарушениями сознания зачастую выявляются соматические и инфекционные заболевания, сопровождающиеся затяжным, колеблющимся повышением температуры.

Суточная вариабельность кровяного давления у пациентов в ВС также снижена по сравнению с нормой, на фоне увеличения абсолютных показателей АД и ЧСС (Pattoneri et al., 2005). В более раннем исследовании подобная вариабельность суточного ритма АД у пациентов в ВС на групповом уровне найдена не была (Fukudome et al., 1996).

Что касается составления прогноза, то показатели функции вегетативной нервной системы рассматриваются в качестве маркеров восстановления пациентов в ВС (Wijnen et al., 2006). По некоторым данным, ВСР, температура тела, циркадный ритм коррелируют с исходом ХНС (Schabus et al., 2018; Blume et al., 2017). В целом сохранность циркадианных

ритмов у пациентов с ХНС имеет благоприятное прогностическое значение (Bekinschtein et al., 2009a). Однако вопрос находится в стадии разработки и накопления данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день диагностика и прогнозирование восстановления пациентов с ХНС базируются на результатах экспертного наблюдения за пациентом в течение длительного времени. Однако поведенческие оценки неизбежно субъективны и зависят от различных факторов. Пациенты с ХНС даже при наличии минимального сознания не всегда доступны контакту, эта и другие сложности почти в половине случаев могут приводить к ошибочной постановке диагноза ВС.

Ситуация осложняется также комплексностью данной нозологии как таковой. Например, некоторые авторы считают, что процесс патологического снижения уровня сознания (или выхода из бессознательного состояния) является поступательным, а не скачкообразным (по типу “все или ничего”).

Более точное обнаружение наличия сознания у пациентов с ХНС теоретически возможно при использовании дополнительных методов диагностики, таких как нейровизуализационные, электрофизиологические, психофизиологические и т.д. Наиболее распространенными из них являются методы ЭЭГ и фМРТ. При этом указанные методы имеют различную чувствительность и специфичность.

Анализ литературы показал некоторое повышение точности диагностики и прогноза при использовании дополнительных методов в клинике ХНС. В таких работах используются или одна дополнительная инструментальная методика, или комбинация методов. При использовании комбинации методов точность диагностической или прогностической модели увеличивается.

Исследование циркадных ритмов у пациентов с нарушениями сознания, в первую очередь, дает информацию о временных точках, когда остаточные когнитивные функции находятся на пике. Проведение поведенческих (с использованием клинических шкал, например, CRS-R) и инструментальных исследований в этих временных точках позволит свести к минимуму риск гипердиагностики у пациентов с ХНС.

Таблица 1. Методы и параметры, используемые в диагностике и прогнозировании ХНС
Table 1. Methods and parameters used in the diagnosis and prognostication of DoC

Методика	Исследуемый параметр	Применение в диагностике формы ХНС*	Применение в прогнозировании исходов ХНС*
Функциональная МРТ	— локальное изменение кровотока в ткани мозга	++	+
Диффузионно-взвешенная МРТ	— целостность трактов белого вещества головного мозга	++	+
Позитронно-эмиссионная томография/ однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ/ОФЭКТ)	— локальный метаболизм в ткани мозга	++	+
Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (ФБИКСС)	— локальное изменение кровотока в ткани мозга	—	—
Электроэнцефалография (ЭЭГ)	— спонтанная электрическая активность мозга	++	++
Вызванные потенциалы (ВП)	— вызванная электрическая активность мозга	++	++
Интерфейсы “мозг-компьютер” (ИМК)	— электроэнцефалографические признаки сознательной деятельности	—	—
Транскраниальная магнитная стимуляция	— спонтанная и вызванная электрическая активность мозга	+	+
Актиграфия	— двигательная активность пациента	—	—
Функциональная транскраниальная доплерография	— локальное изменение кровотока в ткани мозга (низкое пространственное разрешение)	—	—
Электрокардиография	— вариабельность сердечного ритма	+	+
Суточная термометрия	— колебания температуры тела	—	—
Суточные измерения артериального давления	— колебания показателей артериального давления	—	—
Суточные измерения гормональной секреции	— колебания показателей гормональной секреции (мелатонин)	—	—

* “—” — недостаточно данных,

“+” — применяется в экспериментально-клинической практике, имеются теоретические наработки, отсутствует в практических рекомендациях ведения пациентов с нарушениями сознания,

“++” — применяется в рутинной клинической практике, рекомендовано к применению в практических рекомендациях ведения пациентов с нарушениями сознания (Practice Guideline Update: Disorders of Consciousness, 2018; Потапов и др., 2015).

Стоит отметить, что абсолютное большинство работ проведено на недостаточном для построения эффективной модели числе пациентов. Поэтому универсального и достаточно мощного метода на сегодняшний день пока не разработано. В табл. 1 в обобщенном виде приведены методы, используемые в диагностике и прогнозировании ХНС, в соответствии с практическими рекомендациями, разработанными Американской академией

неврологии (AAN), американским Конгрессом реабилитационной медицины (ACRM) и Национальным институтом по проблемам инвалидности, независимого проживания и исследований в области реабилитации (NIDILRR).

Таким образом, исследование диагностических и прогностических маркеров восстановления сознания у пациентов с ХНС требует дополнительных исследований и осмысления накопленного материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александров М.В., Александрова Т.В., Пovalaхина Е.С.* Электроэнцефалографический мониторинг в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018. 10 (3): 81–90.
- Александрова Е.В., Тенедиева В.Д., Потапов А.А.* Посттравматические бессознательные состояния. Москва: “ГЭОТАР-Медиа”. 2015. 392 с.
- Гнездицкий В.В., Пирадов М.А.* Нейрофизиология комы и нарушения сознания (анализ и интерпретация клинических наблюдений). Иваново: ПресСто. 2015. 528 с.
- Гриндель О.М.* Электроэнцефалография человека при черепно-мозговой травме. Москва: Наука. 1988. 200 с.
- Гриндель О.М., Романова Н.В., Зайцев О.С., Воронцов В.Г., Скорятин И.Г.* Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. 12: 47–51.
- Добронравова И.С.* Реорганизация электрической деятельности мозга человека при угнетении и восстановлении сознания (церебральная кома): Дис. д-ра биол. наук: 03.00.13. Ирина Сергеевна Добронравова. М., 1996. 76 с.
- Доброхотова Т.А., Гриндель О.М., Брагина Н.Н., Потапов А.А., Шарова Е.В., Князева Н.А.* Восстановление сознания после длительной комы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985. 85 (5): 720–726.
- Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б.* Обратимые посткоматозные бессознательные состояния. Ж. Социальная и клиническая психиатрия. 1996. 2: 26–36.
- Зайцев О.С.* Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы. Москва: Медпресс-Информ. 2014. 334 с.
- Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Зайцев О.С., Гаврилов А.Г., Фадеева Л.М., Ошоров А.В., Сычев А.А., Такуш С.В.* Динамические исследования структуры мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с помощью диффузионно-тензорной МРТ при диффузных аксональных повреждениях. 2010. 3: 3–10.
- Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Иванова Н.Е., Петрова М.В., Лугинина Е.В., Гречко А.В.* Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегетативном состоянии. Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии. 2016. 71 (4): 273–280.
- Курганский А.В.* Функциональная организация мозга человека в состоянии покоя. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. 68 (5): 567–580.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Червяков А.В., Рябинкина Ю.В., Сеницын Д.О., Пойдашева А.Г., Кремнева Е.И., Морозова С.Н., Язева Е.Г., Легостаева Л.А.* Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. 12: 6–15.
- Потапов А.А., Данилов Г.В., Сычев А.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Савин И.А., Ошоров А.В., Полулан А.А., Александрова Е.В., Струнина Ю.В., Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Латышев Я.А., Челушкин Д.М., Баранич А.И., Кравчук А.Д.* Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2020. 84 (4): 5–16.
- Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Солодов А.А.* Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2015. 79 (6): 100–106.
- Трошина Е.М., Окнина Л.Б., Копачка М.М.* Применение ВП в клинической практике. Нейрофизиологические исследования в клинике. (Издание второе, переработанное и дополненное). Москва: ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. 2019. 209–223.
- Шарова Е.В.* Электрографические корреляты реакций мозга на афферентные стимулы при посткоматозных бессознательных состояниях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой реакции. Физиология человека. 2005. 31 (3): 5–15.
- Шарова Е.В., Романова Н.В.* ЭЭГ при черепно-мозговой травме. Нейрофизиологические исследования в клинике. (Издание второе, переработанное и дополненное). Москва: ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. 2019. 87–101 с.
- Шарова Е.В., Челябинина М.В., Коробкова Е.В., Куликов М.А., Зайцев О.С.* ЭЭГ-корреляты восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал “Вопросы нейрохирургии” имени Н.Н. Бурденко. 2014. 78 (1): 14–25.
- Шарова Е.В., Щекутьев Г.А., Окнина Л.Б., Зайцев О.С., Трошина Е.М.* Прогностическая значимость электрической активности мозга (ЭЭГ и ВП) при затяжных посттравматических бессознательных состояниях. Доктор Ру (Научно-практический журнал). 2008. 4: 30–37.
- Щекутьев Г.А., Потапов А.А., Брагина Н.Н., Маневич А.З.* Вызванные потенциалы. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме (под ред. Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б.,

- Потапова А.А.). Москва: Антидор. 1998. 387–394.
- Aaslid R., Lindegaard K.F., Sorteberg W., Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989. 20 (1): 45–52.
- Abdalmalak A., Milej D., Norton L., Debicki D.B., Gof-ton T., Diop M., Owen A.M., St Lawrence K. Single-session communication with a locked-in patient by functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*. 2017. 4 (04): 040501.
- Agbangla N.F., Audiffren M., Albinet C.T. Use of near-infrared spectroscopy in the investigation of brain activation during cognitive aging: A systematic review of an emerging area of research. *Ageing Res Rev*. 2017. 38: 52–66.
- Andrews K., Murphy L., Munday R., Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: Retrospective study in a rehabilitation unit. *Br Med J*. 1996. 313 (7048): 13–16.
- Angerer M., Schabus M., Raml M., Pichler G., Kunz A.B., Scarpatetti M., Trinka E., Blume C. Actigraphy in brain-injured patients – A valid measurement for assessing circadian rhythms? *BMC Med*. 2020. 18 (106).
- Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A., Prestandrea C., Mazzilli R., Galardi G. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation. *Clin Neurophysiol*. 2015. 126 (5): 959–966.
- Bai Y., Xia X., Li X., Wang Y., Yang Y., Liu Y., Liang Z., He J. Spinal cord stimulation modulates frontal delta and gamma in patients of minimally consciousness state. *Neuroscience*. 2017a. 346: 247–254.
- Bai Y., Xia X., Liang Z., Wang Y., Yang Y., He J., Li X. Frontal connectivity in EEG gamma (30–45Hz) respond to spinal cord stimulation in minimally conscious state patients. *Front Cell Neurosci*. 2017b. 11: 177.
- Bardin J.C., Fins J.J., Katz D.I., Hersh J., Heier L.A., Tabelow K., Dyke J.P., Ballon D.J., Schiff N.D., Voss H.U. Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*. 2011. 134 (3): 769–782.
- Bardin J.C., Schiff N.D., Voss H.U. Pattern classification of volitional functional magnetic resonance imaging responses in patients with severe brain injury. *Arch Neurol*. 2012. 69 (2): 176–181.
- Bekinschtein T., Cologan V., Dahmen B., Golombek D. You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness. *Prog Brain Res*. 2009a. 177 (C): 171–189.
- Bekinschtein T.A., Dehaene S., Rohaut B., Tadel F., Cohen L., Naccache L. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009b. 106 (5): 1672–7.
- Bekinschtein T.A., Golombek D.A., Simonetta S.H., Coleman M.R., Manes F.F. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Inj*. 2009c. 23 (11): 915–919.
- Bernat J.L. Prognostic Limitations of Syndromic Diagnosis in Disorders of Consciousness. *AJOB Neurosci*. 2016. 7 (1): 46–48.
- Blume C., Angerer M., Raml M., Del Giudice R., Santhi N., Pichler G., Kunz A.B., Scarpatetti M., Trinka E., Schabus M. Healthier rhythm, healthier brain? Integrity of circadian melatonin and temperature rhythms relates to the clinical state of brain-injured patients. *Eur J Neurol*. 2019. 26 (8): 1051–1059.
- Blume C., Lechinger J., Santhi N., del Giudice R., Gnjezda M.T., Pichler G., Scarpatetti M., Donis J., Michitsch G., Schabus M. Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients. *Neurology*. 2017. 88 (20): 1933–1941.
- Boly M., Faymonville M.E., Schnakers C., Peigneux P., Lambermont B., Phillips C., Lancellotti P., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol*. 2008. 7 (11): 1013–1020.
- Boly M., Garrido M.I., Gosseries O., Bruno M.A., Boveroux P., Schnakers C., Massimini M., Litvak V., Laureys S., Friston K. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science* (80-). 2011. 332 (6031): 858–862.
- Boly M., Tshibanda L., Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Schnakers C., Ledoux D., Boveroux P., Garweg C., Lambermont B., Phillips C., Luxen A., Moonen G., Bassetti C., Maquet P., Laureys S. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp*. 2009. 30 (8): 2393–2400.
- Bruno M.A., Majerus S., Boly M., Vanhaudenhuyse A., Schnakers C., Gosseries O., Boveroux P., Kirsch M., Demertzi A., Bernard C., Hustinx R., Moonen G., Laureys S. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol*. 2012. 259 (6): 1087–1098.
- Calabrò R.S., Naro A., Manuli A., Leo A., De Luca R., Lo Buono V., Russo M., Bramanti A., Bramanti P. Pain perception in patients with chronic disorders of consciousness: What can limbic system tell us? *Clin Neurophysiol*. 2017. 128 (3): 454–462.
- Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M., Boly M., Sarasso S., Casali K.R., Casarotto S., Bruno M.A., Laureys S., Tononi G., Massimini M. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med*. 2013. 5 (198): 198ra105.
- Casarotto S., Comanducci A., Rosanova M., Sarasso S., Fecchio M., Napolitani M., Pigorini A., G Casali A., Trimarchi P.D., Boly M., Gosseries O., Bodart O., Curto F., Landi C., Mariotti M., Devalle G., Laureys S., Tononi G., Massimini M. Stratification of unresponsive patients by an independently validated

- ed index of brain complexity. *Ann Neurol*. 2016. 80 (5): 718–729.
- Casarotto S., Romero Lauro L.J., Bellina V., Casali A.G., Rosanova M., Pigorini A., Defendi S., Mariotti M., Massimini M. EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PLoS One*. 2010. 5 (4): e10281.
- Cauda F., Micon B.M., Sacco K., Duca S., D'Agata F., Geminiani G., Canavero S. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009. 80 (4): 429–431.
- Celesia G.G. Vegetative state two decades after the multi-society task force (MSTF) report. *Brain Funct Responsiveness Disord Conscious*. 2016. 171–184.
- Chellappa S.L., Morris C.J., Scheer F.A.J.L. Daily circadian misalignment impairs human cognitive performance task-dependently. *Sci Rep*. 2018. 8 (1).
- Chennu S., Anen J., Wannez S., Thibaut A., Chatelle C., Cassol H., Martens G., Schnakers C., Gosseries O., Menon D., Laureys S. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain*. 2017. 140 (8): 2120–2132.
- Chennu S., Finoia P., Kamau E., Allanson J., Williams G.B., Monti M.M., Noreika V., Arnatkeviciute A., Canales-Johnson A., Olivares F., Cabezas-Soto D., Menon D.K., Pickard J.D., Owen A.M., Bekinschtein T.A. Spectral Signatures of Reorganised Brain Networks in Disorders of Consciousness. *PLoS Comput Biol*. 2014. 10 (10): e1003887.
- Childs N.L., Mercer W.N., Childs H.W. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology*. 1993. 43: 1465–1467.
- Cobos M.I., Guerra P.M., Vila J., Chica A.B. Heart-rate modulations reveal attention and consciousness interactions. *Psychophysiology*. 2019. 56 (3).
- Coleman M.R., Davis M.H., Rodd J.M., Robson T., Ali A., Owen A.M., Pickard J.D. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*. 2009. 132 (9): 2541–2452.
- Cortese M.D., Riganello F., Arcuri F., Pugliese M.E., Lucca L.F., Dolce G., Sannita W.G. Coma recovery scale-r: Variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol*. 2015. 15: 186.
- Coyle D., Carroll A., Stow J., McCann A., Ally A., McElligott J. Enabling Control in the Minimally Conscious State in a Single Session with a Three Channel BCI. 1st Int Decod Work. 2012. (April): 1–4.
- Cruse D., Thibaut A., Demertzi A., Nantes J.C., Bruno M.A., Gosseries O., Vanhaudenhuyse A., Bekinschtein T.A., Owen A.M., Laureys S. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med*. 2013. 16 (1): 134.
- De Vignemont F., Iannetti G.D. How many peripersonal spaces? *Neuropsychologia*. 2015. 70: 327–334.
- De Volder A.G., Goffinet A.M., Bol A., Michel C., Barsey T., Laterre C. Brain Glucose Metabolism in Postanoxic Syndrome: Positron Emission Tomographic Study. *Arch Neurol*. 1990. 47 (2): 197–204.
- De Weer A.S., Da Ros M., Berré J., Mélot C., Goldman S., Peigneux P. Environmental influences on activity patterns in altered states of consciousness. *Eur J Neurol*. 2011. 18 (12): 1432–1434.
- Deacon D., Grose-Fifer J., Hewitt S., Nagata M., Shelley-Tremblay J., Yang C.M. Physiological evidence that a masked unrelated intervening item disrupts semantic priming: Implications for theories of semantic representation and retrieval models of semantic priming. *Brain Lang*. 2004. 89 (1): 38–46.
- Demertzi A., Antonopoulos G., Heine L., Voss H.U., Crone J.S., de Los Angeles C., Bahri M.A., Di Perri C., Vanhaudenhuyse A., Charland-Verville V., Kronbichler M., Trinka E., Phillips C., Gomez F., Tshibanda L., Soddu A., Schiff N.D., Whitfield-Gabrieli S., Laureys S. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*. 2015. 138 (9): 2619–2631.
- Demertzi A., Antonopoulos G., Voss H.U., Crone J.S., Schiff N.D., Kronbichler M., Trinka E., De Los Angeles C., Gomez F., Bahri M.A., Heine L., Tshibanda L., Charland-Verville V., Whitfield-Gabrieli S., Laureys S. Audio-visual crossmodal fMRI connectivity differentiates single patients with disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci*. 2014a. Conference Abstract: Belgian Brain Council 2014 MODULATING THE BRAIN: FACTS, FICTION, FUTURE.
- Demertzi A., Gómez F., Crone J.S., Vanhaudenhuyse A., Tshibanda L., Noirhomme Q., Thonnard M., Charland-Verville V., Kirsch M., Laureys S., Soddu A. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex*. 2014b. 52 (1): 35–46.
- Devalle G., Castiglioni P., Arienti C., Abbate C., Mazzucchi A., Agnello L., Merati G. Cardio-respiratory autonomic responses to nociceptive stimuli in patients with disorders of consciousness. *PLoS One*. 2018. 13 (9): 1083–1089.
- Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., Saturno E., Dileone M., Mazzone P., Insola A., Tonali P., Rothwell J. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*. 2004. 115 (2): 255–266.
- Di Perri C., Bahri M.A., Amico E., Thibaut A., Heine L., Antonopoulos G., Charland-Verville V., Wannez S., Gomez F., Hustinx R., Tshibanda L., Demertzi A., Soddu A., Laureys S. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: A cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol*. 2016. 15 (8): 830–842.
- Ernst G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats? *Front Public Heal*. 2017. 5.

- Faugeras F., Rohaut B., Weiss N., Bekinschtein T.A., Galanaud D., Puybasset L., Bolgert F., Sergent C., Cohen L., Dehaene S., Naccache L. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology*. 2011. 77 (3): 264–268.
- Fellinger R., Klimesch W., Schnakers C., Perrin F., Freunberger R., Gruber W., Laureys S., Schabus M. Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses. *Clin Neurophysiol*. 2011. 122 (11): 2177–2184.
- Fernández-Espejo D., Bekinschtein T., Monti M.M., Pickard J.D., Junque C., Coleman M.R., Owen A.M. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage*. 2011. 54 (1): 103–112.
- Fernández-Espejo D., Soddu A., Cruse D., Palacios E.M., Junque C., Vanhauzenhuysse A., Rivas E., Newcombe V., Menon D.K., Pickard J.D., Laureys S., Owen A.M. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2012. 72 (3): 335–343.
- Ferrarelli F., Massimini M., Sarasso S., Casali A., Riedner B.A., Angelini G., Tononi G., Pearce R.A. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010. 107 (6): 2681–2686.
- Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.A., Bagnato S., Boccagni C., Galardi G. Life or death: Prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious states. *PLoS One*. 2011. 6 (10): e25967.
- Fischer D.B., Boes A.D., Demertzi A., Evrard H.C., Laureys S., Edlow B.L., Liu H., Saper C.B., Pascual-Leone A., Fox M.D., Geerling J.C. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology*. 2016. 87 (23): 2427–2434.
- Formisano R., D'Ippolito M., Catani S. Functional locked-in syndrome as recovery phase of vegetative state. *Brain Inj*. 2013. 27 (11): 1332.
- Friston K. Beyond phrenology: What can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annu Rev Neurosci*. 2002. 25: 221–250.
- Fukudome Y., Abe I., Saku Y., Matsumura K., Sadoshima S., Utunomiya H., Fujishima M. Circadian blood pressure in patients in a persistent vegetative state. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 1996. 270 (5 Pt 2): R1109–1114.
- Galanaud D., Perlberg V., Gupta R., Stevens R.D., Sanchez P., Tollard E., de Champfleury N.M., Dinkel J., Faivre S., Soto-Ares G., Veber B., Cottenceau V., Masson F., Tourdias T., André E., Audibert G., Schmitt E., Ibarrola D., Dailier F., Vanhauzenhuysse A., Tshibanda L., Payen J.F., Le Bas J.F., Krainik A., Bruder N., Girard N., Laureys S., Benali H., Puybasset L. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: A prospective multicenter cohort. *Anesthesiology*. 2012. 117 (6): 1300–1310.
- Gallegos-Ayala G., Furdea A., Takano K., Ruf C.A., Flor H., Birbaumer N. Brain communication in a completely locked-in patient using bedside near-infrared spectroscopy. *Neurology*. 2014. 82 (21): 1930–1932.
- Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004. 85 (12): 2020–2029.
- Giacino J.T., Schnakers C., Rodríguez-Moreno D., Kalmar K., Schiff N., Hirsch J. Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool's gold? *Prog Brain Res*. 2009. 177 (C): 33–48.
- Golkowski D., Merz K., Mlynarcik C., Kiel T., Schorr B., Lopez-Rolon A., Lukas M., Jordan D., Bender A., Ilg R. Simultaneous EEG–PET–fMRI measurements in disorders of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis. *J Neurol*. 2017. 264 (9): 1986–1995.
- Gosseries O., Zasler N.D., Laureys S. Recent advances in disorders of consciousness: Focus on the diagnosis. *Brain Inj*. 2014. 28 (9): 1141–1150.
- Graham D.I., Adams J.H., Murray L.S., Jennett B. Neuropathology of the vegetative state after head injury. *Neuropsychol Rehabil*. 2005. 15 (3–4): 198–213.
- Graziano M.S.A., Cooke D.F. Parieto-frontal interactions, personal space, and defensive behavior. *Neuropsychologia*. 2006. 44 (13): 2621–2635.
- Guaraldi P., Sancisi E., La Morgia C., Calandra-Buonaura G., Carelli V., Cameli O., Battistini A., Cortelli P., Piperno R. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: A possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int*. 2014. 31 (5): 741–745.
- Hagoort P., Brown C. The Processing Nature of the N400: Evidence from Masked Priming. *J Cogn Neurosci*. 1993. 5 (1): 34–44.
- Hauger S.L., Schanke A.K., Andersson S., Chatelle C., Schnakers C., Løvstad M. The Clinical Diagnostic Utility of Electrophysiological Techniques in Assessment of Patients with Disorders of Consciousness Following Acquired Brain Injury: A Systematic Review. *J Head Trauma Rehabil*. 2017. 32 (3): 185–196.
- He J.H., Cui Y., Song M., Yang Y., Dang Y.Y., Jiang T.Z., Xu R.X. Decreased functional connectivity between the mediodorsal thalamus and default mode network in patients with disorders of consciousness. *Acta Neurol Scand*. 2015. 131 (3): 145–151.
- Hofmeijer J., van Putten M. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. *Clin Neurophysiol*. 2016. 127 (4): 2047–2055.
- Höller Y., Thomschewski A., Bergmann J., Kronbichler M., Crone J.S., Schmid E.V., Butz K., Höller P., Nardone R., Trinka E. Connectivity biomarkers can differentiate patients with different levels of consciousness. *Clin Neurophysiol*. 2014. 125 (8): 1545–1555.

- Ilmoniemi R.J., Kičić D.* Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr.* 2010. 22 (4): 233–248.
- Irani F., Platek S.M., Bunce S., Ruocco A.C., Chute D.* Functional near infrared spectroscopy (fNIRS): An emerging neuroimaging technology with important applications for the study of brain disorders. *Clin Neuropsychol.* 2007. 21 (1): 9–37.
- Jddotobsis F.F.* Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (80-)*. 1977. 198: 1264–1267.
- Jennett B.* Thirty years of the vegetative state: Clinical, ethical and legal problems. *Prog Brain Res.* 2005. 150: 537–543.
- Jennett B., Bond M.* Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)*. 1975. 1 (7905): 480–484.
- Jox R.J., Bernat J.L., Laureys S., Racine E.* Disorders of consciousness: Responding to requests for novel diagnostic and therapeutic interventions. *Lancet Neurol.* 2012. 11 (8): 732–8.
- Kamper J.E., Garofano J., Schwartz D.J., Silva M.A., Zeitzer J., Modarres M., Barnett S.D., Nakase-Richardson R.* Concordance of actigraphy with polysomnography in traumatic brain injury neurorehabilitation admissions. *J Head Trauma Rehabil.* 2016. 31 (2): 117–125.
- Kang X.G., Li L., Wei D., Xu X.X., Zhao R., Jing Y.Y., Su Y.Y., Xiong L.Z., Zhao G., Jiang W.* Development of a simple score to predict outcome for unresponsive wakefulness syndrome. *Crit Care.* 2014. 18 (1): R37.
- Kempny A.M., James L., Yelden K., Dupont S., Farmer S., Playford E.D., Leff A.P.* Functional near infrared spectroscopy as a probe of brain function in people with prolonged disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* 2016. 12: 312–319.
- King J.R., Sitt J.D., Faugeras F., Rohaut B., El Karoui I., Cohen L., Naccache L., Dehaene S.* Information sharing in the brain indexes consciousness in non-communicative patients. *Curr Biol.* 2013. 23 (19): 1914–1919.
- Koch C., Massimini M., Boly M., Tononi G.* Neural correlates of consciousness: Progress and problems. *Nat Rev Neurosci.* 2016. 17 (5): 307–321.
- Komssi S., Kähkönen S., Ilmoniemi R.J.* The Effect of Stimulus Intensity on Brain Responses Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2004. 21 (3): 154–164.
- Kotchoubey B., Vogel D., Lang S., Müller F.* What kind of consciousness is minimal? *Brain Inj.* 2014. 28 (9): 1156–1163.
- Kutas M., Hillyard S.A.* Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science (80-)*. 1980. 207 (4427): 203–205.
- Landsness E., Bruno M.A., Noirhomme Q., Riedner B., Gosseries O., Schnakers C., Massimini M., Laureys S., Tononi G., Boly M.* Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain.* 2011. 134 (8): 2222–2232.
- Lassen N.A., Ingvar D.H., Skinhoj E.* Brain function and blood flow. *Sci Am.* 1978. 239 (4): 62–71.
- Laureys S., Faymonville M.E., Luxen A., Lamy M., Franck G., Maquet P.* Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet.* 2000. 355 (9217): 1790–1791.
- Laureys S., Faymonville M.E., Peigneux P., Damas P., Lambermont B., Del Fiore G., Degueldre C., Aerts J., Luxen A., Franck G., Lamy M., Moonen G., Maquet P.* Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State. *Neuroimage.* 2002. 17 (2): 732–741.
- Laureys S., Goldman S., Phillips C., Van Bogaert P., Aerts J., Luxen A., Franck G., Maquet P.* Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: Preliminary investigation using PET. *Neuroimage.* 1999a. 9 (4): 377–382.
- Laureys S., Lemaire C., Maquet P., Phillips C., Franck G.* Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999b. 67 (1): 121.
- Laureys S., Perrin F., Faymonville M.E., Schnakers C., Boly M., Bartsch V., Majerus S., Moonen G., Maquet P.* Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology.* 2004. 63 (5): 916–918.
- Laureys S., Schiff N.D.* Coma and consciousness: Paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage.* 2012. 61 (2): 478–491.
- León-Carrión J., Eeckhout P. van, Domínguez-Morales M. del R., Pérez-Santamaría F.J.* Survey: The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj.* 2002. 16 (7): 571–582.
- Liang X., Zou Q., He Y., Yang Y.* Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013. 110 (5): 1929–1934.
- Løvstad M., Frøslie K.F., Giacino J.T., Skandsen T., Anke A., Schanke A.K.* Reliability and diagnostic characteristics of the JFK Coma Recovery Scale-Revised: Exploring the influence of raters level of experience. *J Head Trauma Rehabil.* 2010. 25 (5): 349–356.
- Lucca L.F., Lofaro D., Pignolo L., Leto E., Ursino M., Cortese M.D., Conforti D., Tonin P., Cerasa A.* Outcome prediction in disorders of consciousness: the role of coma recovery scale revised. *BMC Neurol.* 2019. 19 (1): 68.
- Lulé D., Noirhomme Q., Kleih S.C., Chatelle C., Halder S., Demertzi A., Bruno M.A., Gosseries O., Vanhauzenhuysse A., Schnakers C., Thonnard M., Soddu A., Kübler A., Laureys S.* Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface. *Clin Neurophysiol.* 2013. 124 (1): 101–106.
- Majerus S., Bruno M.A., Schnakers C., Giacino J.T., Laureys S.* The problem of aphasia in the assess-

- ment of consciousness in brain-damaged patients. *Prog Brain Res.* 2009. 177 (C): 49–61.
- Matsumoto M., Sugama J., Okuwa M., Dai M., Matsuo J., Sanada H. Non-invasive monitoring of core body temperature rhythms over 72h in 10 bedridden elderly patients with disorders of consciousness in a Japanese hospital: A pilot study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013. 57 (3): 428–432.
- Monti M.M., Rosenberg M., Finoia P., Kamau E., Pickard J.D., Owen A.M. Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness. *Neurology.* 2015. 84 (2): 167–173.
- Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R., Boly M., Pickard J.D., Tshibanda L., Owen A.M., Laureys S. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med.* 2010. 362 (7): 579–589.
- Moody M., Panerai R.B., Eames P.J., Potter J.F. Cerebral and systemic hemodynamic changes during cognitive and motor activation paradigms. *Am J Physiol – Regul Integr Comp Physiol.* 2005. 288 (657-6): R1581–1588.
- Moskała M., Krupa M., Gościński I., Traczewski W. Circadian rhythms of melatonin of patients with severe traumatic brain injury. *Neurol Neurochir Pol.* 2004. 38 (5): 401–404.
- Naito M., Michioka Y., Ozawa K., Ito Y.I., Kiguchi M., Kanazawa T. A communication means for totally locked-in ALS patients based on changes in cerebral blood volume measured with near-infrared light. *IEICE Trans Inf Syst.* 2007. E90-D (7): 1028–1037.
- Naro A., Bramanti P., Leo A., Russo M., Calabrò R.S. Transcranial Alternating Current Stimulation in Patients with Chronic Disorder of Consciousness: A Possible Way to Cut the Diagnostic Gordian Knot? *Brain Topogr.* 2016a. 29 (4): 623–644.
- Naro A., Russo M., Leo A., Cannavò A., Manuli A., Bramanti A., Bramanti P., Calabrò R.S. Cortical connectivity modulation induced by cerebellar oscillatory transcranial direct current stimulation in patients with chronic disorders of consciousness: A marker of covert cognition? *Clin Neurophysiol.* 2016b. 127 (3): 1845–1854.
- Obrig H., Villringer A. Beyond the Visible Imaging the Human Brain With Light. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003. 1–18.
- Oknina L., Zaitsev O., Masherov E., Kopachka M., Sharova E. The Use of Event-Related Potentials for Predicting the Degree of Mental Recovery in Patients with Severe Brain Injury – A Prospective Study. *J Adv Med Med Res.* 2018. 27 (4): 1–13.
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D. Detecting awareness in the vegetative state. *Science (80-)*. 2006. 313 (5792): 1402.
- Pan J., Xie Q., He Y., Wang F., Di H., Laureys S., Yu R., Li Y. Detecting awareness in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface. *J Neural Eng [Internet].* 2014. 11 (5): 56007.
- Paparrigopoulos T., Melissaki A., Tsekou H., Efthymiou A., Kribeni G., Baziotis N., Geronikola X. Melatonin secretion after head injury: A pilot study. *Brain Inj.* 2006. 20 (8): 873–8.
- Pattoneri P., Tirabassi G., Pelá G., Astorri E., Mazzucchi A., Borghetti A. Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005. 7 (12): 734–739.
- Pokorny C., Klobassa D.S., Pichler G., Erlbeck H., Real R.G., Kübler A., Lesenfant D., Habbal D., Noirhomme Q., Risetti M., Mattia D., Müller-Putz G.R. The auditory P300-based single-switch brain-computer interface: Paradigm transition from healthy subjects to minimally conscious patients. *Artif Intell Med.* 2013. 59 (2): 81–90.
- Practice Guideline Update: Disorders of Consciousness. 2018. [Электронный ресурс] URL: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/926> (дата обращения: 15.12.2020).
- Qin P., Wu X., Huang Z., Duncan N.W., Tang W., Wolff A., Hu J., Gao L., Jin Y., Wu X., Zhang J., Lu L., Wu C., Qu X., Mao Y., Weng X., Zhang J., Northoff G. How are different neural networks related to consciousness? *Ann Neurol [Internet].* 2015. 78 (4): 594–605.
- Ragazzoni A., Cincotta M., Giovannelli F., Cruse D., Young G.B., Miniussi C., Rossi S. Clinical neurophysiology of prolonged disorders of consciousness: From diagnostic stimulation to therapeutic neuromodulation. *Clin Neurophysiol.* 2017. 128 (9): 1629–1646.
- Ragazzoni A., Pirulli C., Veniero D., Feurra M., Cincotta M., Giovannelli F., Chiaramonti R., Lino M., Rossi S., Miniussi C. Vegetative versus Minimally Conscious States: A Study Using TMS-EEG, Sensory and Event-Related Potentials. *PLoS One.* 2013. 8 (2): e57069.
- Riganello F., Chatelle C., Schnakers C., Laureys S. Heart Rate Variability as an Indicator of Nociceptive Pain in Disorders of Consciousness? *J Pain Symptom Manage.* 2019. 57 (1): 47–56.
- Riganello F., Cortese M., Dolce G., Sannita W. Visual pursuit response in the severe disorder of consciousness: Modulation by the central autonomic system and a predictive model. *BMC Neurol.* 2013. 13.
- Riganello F., Larroque S.K., Bahri M.A., Heine L., Martial C., Carrière M., Charland-Verville V., Aubinet C., Vanhaudenhuyse A., Chatelle C., Laureys S., Di Perri C. A heartbeat away from consciousness: Heart rate variability entropy can discriminate disorders of consciousness and is correlated with resting-state fMRI brain connectivity of the central autonomic network. *Front Neurol.* 2018. 9.
- Rosanova M., Gosseries O., Casarotto S., Boly M., Casali A.G., Bruno M.A., Mariotti M., Boveroux P., Tononi G., Laureys S., Massimini M. Recovery of

- cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain*. 2012. 135 (4): 1308–1320.
- Rosengarten B., Deppe M., Kaps M., Klingelhöfer J. Methodological Aspects of Functional Transcranial Doppler Sonography and Recommendations for Simultaneous EEG Recording. *Ultrasound Med Biol*. 2012. 38 (6): 989–996.
- Rossetti A.O., Rabinstein A.A., Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurol*. 2016. 15 (6): 597–609.
- Rundgren M., Karlsson T., Nielsen N., Cronberg T., Johnsson P., Friberg H. Neuron specific enolase and S-100B as predictors of outcome after cardiac arrest and induced hypothermia. *Resuscitation*. 2009. 80 (7): 784–789.
- Salinet A.S.M., Panerai R.B., Robinson T.G. Effects of Active, Passive and Motor Imagery Paradigms on Cerebral and Peripheral Hemodynamics in Older Volunteers: A Functional TCD Study. *Ultrasound Med Biol*. 2012. 38 (6): 997–1003.
- Salinet A.S.M., Robinson T.G., Panerai R.B. Active, passive, and motor imagery paradigms: Component analysis to assess neurovascular coupling. *J Appl Physiol*. 2013. 114 (10): 1406–1412.
- Sambo C.F., Forster B., Williams S.C., Iannetti G.D. To blink or not to blink: Fine cognitive tuning of the defensive peripersonal space. *J Neurosci*. 2012a. 32 (37): 12921–12927.
- Sambo C.F., Liang M., Cruccu G., Iannetti G.D. Defensive peripersonal space: The blink reflex evoked by hand stimulation is increased when the hand is near the face. *J Neurophysiol*. 2012b. 107 (3): 880–889.
- Santhi N., Horowitz T.S., Duffy J.F., Czeisler C.A. Acute sleep deprivation and circadian misalignment associated with transition onto the first night of work impairs visual selective attention. *PLoS One*. 2007. 2 (11).
- Sarà M., Pistoia F., Pasqualetti P., Sebastiano F., Onorati P., Rossini P.M. Functional isolation within the cerebral cortex in the vegetative state: A non-linear method to predict clinical outcomes. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011. 25 (1): 35–42.
- Schabus M., Wislowska M., Angerer M., Blume C. Sleep and circadian rhythms in severely brain-injured patients – A comment. *Clin Neurophysiol*. 2018. 129 (8): 1780–1784.
- Schartner M., Seth A., Noirhomme Q., Boly M., Bruno M.A., Laureys S., Barrett A. Complexity of multi-dimensional spontaneous EEG decreases during propofol induced general anaesthesia. *PLoS One*. 2015. 10 (8).
- Schiff N.D. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol*. 2015. 72 (12): 1413–1415.
- Schiff N.D. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci*. 2010. 33 (1): 1–9.
- Schnakers C., Chatelle C., Majerus S., Gosseries O., De Val M., Laureys S. Assessment and detection of pain in noncommunicative severely brain-injured patients. *Expert Rev Neurother*. 2010. 10 (11): 1725–1731.
- Schnakers C., Vanhaudenhuyse A., Giacino J., Ventura M., Boly M., Majerus S., Moonen G., Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 2009. 9.
- Schorr B., Schlee W., Arndt M., Bender A. Coherence in resting-state EEG as a predictor for the recovery from unresponsive wakefulness syndrome. *J Neurol*. 2016. 263 (5): 937–953.
- Seel R.T., Sherer M., Whyte J., Katz D.I., Giacino J.T., Rosenbaum A.M., Hammond F.M., Kalmar K., Pape T.L., Zafonte R., Biester R.C., Kaelin D., Kean J., Zasler N. Assessment scales for disorders of consciousness: Evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010. 91 (12): 1795–1813.
- Sharova E., Pogobekyan E., Korobkova E., Zaitsev O., Zakharova N., Chelyapina M., Fadeeva L.M., Oknina L.B., Pronin I.N., Potapov A.A. Inter hemispheric connectivity and attention in patients with disorders of consciousness after severe traumatic brain injury. *J Neurol Stroke*. 2018. 8 (4).
- Sharova E.V., Kotovich J.V., Deza-Araujo Y.I., Smirnov A.S., Gavron A.A., Fadeeva L.M., Chelyapina-Postnikova M.V., Alexandrova E.V., Zhavoronkova L.A., Boldyreva G.N., Verkhlyutov V.M., Kornienko V.N., Pronin I.N. FMRI resting state networks visualization in patients with severe traumatic brain injury. *Med Vis*. 2020. 24 (1): 68–84.
- Shea N., Bayne T. The vegetative state and the science of consciousness. *Br J Philos Sci*. 2010. 61 (3): 459–484.
- Shekleton J.A., Parcell D.L., Redman J.R., Phipps-Nelson J., Ponsford J.L., Rajaratnam S.M.W. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury. *Neurology*. 2010. 74 (21): 1732–1738.
- Shi H., Yang L., Zhao L., Su Z., Mao X., Zhang L., Liu C. Differences of Heart Rate Variability Between Happiness and Sadness Emotion States: A Pilot Study. *J Med Biol Eng*. 2017. 37 (4): 527–539.
- Si J., Zhao R., Zhang Y., Zuo N., Zhang X., Jiang T. A portable fNIRS system with eight channels. *Opt Tech Neurosurgery, Neurophotonics, Optogenetics II*. 2015. 9305: 93051B.
- Siclari F., Baird B., Perogamvros L., Bernardi G., LaRocque J., Riedner B., Boly M., Postle B., Tononi G. The neural correlates of dreaming. *bioRxiv*. 2014. 012443.
- Silva S., De Pasquale F., Vuillaume C., Riu B., Loubinoux I., Geeraerts T., Seguin T., Bounes V., Fourcade O., Demonet J.F., Péran P. Disruption of posteromedial large-scale neural communication

- predicts recovery from coma. *Neurology*. 2015. 85 (23): 2036–2044.
- Sinityn D.O., Legostaeva L.A., Kremneva E.I., Morozova S.N., Poydasheva A.G., Mochalova E.G., Chervyakova O.G., Ryabinkina J.V., Suponeva N.A., Piradov M.A. Degrees of functional connectome abnormality in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 2018. 39 (7): 2929–2940.
- Sitt J.D., King J.R., El Karoui I., Rohaut B., Faugeras F., Gramfort A., Cohen L., Sigman M., Dehaene S., Naccache L. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain*. 2014. 137 (8): 2258–2270.
- Smith E., Delargy M. Locked-in syndrome. *Br Med J*. 2005. 330 (7488): 406–409.
- Song M., Yang Y., He J., Yang Z., Yu S., Xie Q., Xia X., Dang Y., Zhang Q., Wu X., Cui Y., Hou B., Yu R., Xu R., Jiang T. Prognostication of chronic disorders of consciousness using brain functional networks and clinical characteristics. *Elife*. 2018a. 7: e36173.
- Song M., Zhang Y., Cui Y., Yang Y., Jiang T. Brain Network Studies in Chronic Disorders of Consciousness: Advances and Perspectives. *Neurosci Bull*. 2018b. 34 (4): 592–604.
- Stender J., Gosseries O., Bruno M.A., Charland-Verville V., Vanhauzenhuysse A., Demertzi A., Chatelle C., Thonnard M., Thibaut A., Heine L., Soddu A., Boly M., Schnakers C., Gjedde A., Laureys S. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: A clinical validation study. *Lancet*. 2014. 384 (9942): 514–522.
- Stappacher I., Eickhoff S., Jordanov T., Kaps M., Witzke W., Kissler J. N400 predicts recovery from disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2013. 73 (5): 594–602.
- Stappacher I., Fuchs P., Kaps M., Nussbeck F., Kissler J. A Tree of Life? Multivariate logistic outcome-prediction in disorders of consciousness. 2020. 34 (3): 399–406.
- Stevens R.D., Sutter R. Prognosis in severe brain injury. *Crit Care Med*. 2013. 41 (4): 1104–1123.
- Sussman T.J., Jin J., Mohanty A. Top-down and bottom-up factors in threat-related perception and attention in anxiety. *Biol Psychol*. 2016. 121: 160–172.
- Van Der Eerden A.W., Khalilzadeh O., Perlberg V., Dinkel J., Sanchez P., Vos P.E., Luyt C.E., Stevens R.D., Menjot de Champfleury N., Delmaire C., Tollard E., Gupta R., Dormont D., Laureys S., Benali H., Vanhauzenhuysse A., Galanaud D., Puybasset L. White matter changes in comatose survivors of anoxic ischemic encephalopathy and traumatic brain injury: Comparative diffusion-tensor imaging study. *Radiology*. 2014. 270 (2): 506–516.
- van Erp W.S., Lavrijsen J.C.M., Vos P.E., Bor H., Laureys S., Koopmans R.T. The vegetative state: Prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc*. 2015. 16 (1): 85.e9–85.e14.
- Vanhauzenhuysse A., Demertzi A., Schabus M., Noirhomme Q., Bredart S., Boly M., Phillips C., Soddu A., Luxen A., Moonen G., Laureys S. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J Cogn Neurosci*. 2011. 23 (3): 570–578.
- Vanhauzenhuysse A., Laureys S., Perrin F. Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states. *Neurocrit Care*. 2008. 8 (2): 262–270.
- Varotto G., Fazio P., Rossi Sebastiano D., Duran D., D'Incerti L., Parati E., Sattin D., Leonardi M., Franceschetti S., Panzica F. Altered resting state effective connectivity in long-standing vegetative state patients: An EEG study. *Clin Neurophysiol*. 2014. 125 (1): 63–68.
- Veniero D., Maioli C., Miniussi C. Potentiation of short-latency cortical responses by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol*. 2010. 104 (3): 1578–1588.
- Villringer A., Dirnagl U. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: Basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1995. 7 (3): 240–276.
- Wang F., He Y., Pan J., Xie Q., Yu R., Zhang R., Li Y. A Novel Audiovisual Brain-Computer Interface and Its Application in Awareness Detection. *Sci Rep*. 2015. 5.
- Wannez S., Heine L., Thonnard M., Gosseries O., Laureys S. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2017. 81 (6): 883–889.
- Wijnen V., Heutink M., Boxtel Gjm., Eilander H., Gelder B. Autonomic reactivity to sensory stimulation is related to consciousness level after severe traumatic brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2006. 117 (8): 1794–1807.
- Wijnen V., van Boxtel G., Eilander H., de Gelder B. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol*. 2007. 118 (3): 597–605.
- Wilson C. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: Insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010. 81 (5): 475–476.
- Wolpaw J.R., Birbaumer N. Brain-computer interfaces for communication and control. *Textb Neural Repair Rehabil*. 2012. 602–614.
- Wright J.E., Vogel J.A., Sampson J.B., Knapik J.J., Patton J.F., Daniels W.L. Effects of travel across time zones (jet-lag) on exercise capacity and performance. *Aviat Sp Environ Med*. 1983. 54 (2): 132–137.
- Wu X., Zhang J., Cui Z., Tang W., Shao C., Hu J., Zhu J., Zhou L., Zhao Y., Lu L., Chen G., Northoff G., Gong G., Mao Y., He Y. White matter deficits underlie the loss of consciousness level and predict recovery outcome in disorders of consciousness. *arXiv preprint arXiv:1611.08310* 2016.

- Wu X., Zou Q., Hu J., Tang W., Mao Y., Gao L., Zhu J., Jin Y., Wu X., Lu L., Zhang Y., Zhang Y., Dai Z., Gao J.H., Weng X., Zhou L., Northoff G., Giacino J.T., He Y., Yang Y. Intrinsic functional connectivity patterns predict consciousness level and recovery outcome in acquired brain injury. *J Neurosci*. 2015. 35 (37): 12932–12946.
- Xu W., Jiang G., Chen Y., Wang X., Jiang X. Prediction of minimally conscious state with somatosensory evoked potentials in long-term unconscious patients after traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012. 72 (4): 1024–1030.
- Yamamoto T., Katayama Y., Kobayashi K., Oshima H., Fukaya C., Tsubokawa T. Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci*. 2010. 32 (7): 1145–1151.
- Yao S., Song J., Gao L., Yan Y., Huang C., Ding H., Huang H., He Y., Sun R., Xu G. Thalamocortical Sensorimotor Circuit Damage Associated with Disorders of Consciousness for Diffuse Axonal Injury Patients. *J Neurol Sci*. 2015. 356 (1–2): 168–174.
- Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I. Neuroimaging of traumatic brain injury. *Neuroimaging Trauma Brain Inj*. 2014. 9783319043: 1–159.
- Zhang J., Wei R.L., Peng G.P., Zhou J.J., Wu M., He F.P., Pan G., Gao J., Luo, B.Y. Correlations between diffusion tensor imaging and levels of consciousness in patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017. 7 (1).
- Zhang Y., Yang Y., Si J., Xia X., He J., Jiang T. Influence of inter-stimulus interval of spinal cord stimulation in patients with disorders of consciousness: A preliminary functional near-infrared spectroscopy study. *NeuroImage Clin*. 2018. 17: 1–9.
- Zheng Z.S., Reggente N., Lutkenhoff E., Owen A.M., Monti M.M. Disentangling disorders of consciousness: Insights from diffusion tensor imaging and machine learning. *Hum Brain Mapp*. 2017. 38 (1): 431–443.
- Zigmantovich A., Oknina L., Kopachka M., Masherov E., Alexandrova E. Task-Related Reorganization of Functional Connectivity in Early Detection of Consciousness in Patients With Severe Brain Injury. *Arch Clin Biomed Res*. 2019. 3: 374–385.

CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS: DIAGNOSIS AND PROGNOSTICATION

L. A. Mayorova^{a, b, #}, M. V. Petrova^{b, c}, I. V. Pryanikov^b, and A. V. Grechko^b

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

^b Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

^c Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

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

We devote the review to the analysis of the literature on the study of states of pathological impairment of consciousness based on the use of neuroimaging, electrophysiological, and other non-invasive methods for assessing the activity of the nervous system. It highlights the problems of diagnosing and predicting the recovery of patients with chronic disorders of consciousness. Neuroimaging, electrophysiological, physiological, and other correlates of chronic disturbances of consciousness, such as the minimally conscious state and the unresponsive wakefulness syndrome, are considered. We discuss the ways of solving the problems of diagnosis and prognosis in chronic disorders of consciousness.

Keywords: chronic disorders of consciousness, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, neurovisualization, EEG, TMS, BCI, fNIRS, heart rate variability, rehabilitation potential

УДК 612.821.6+612.822.3

РАЗНООБРАЗИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИХ РОЛЬ В ПЛАСТИЧНОСТИ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2021 г. Е. С. Никитин^{1,*}, П. М. Балабан¹

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

*e-mail: nikitin@ihna.ru

Поступила в редакцию 21.10.2020 г.

После доработки 05.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Уникальные характеристики кальций-зависимых калиевых каналов прочно переплетены с особенностью их функции, а также динамики и условий срабатывания и закрытия. В настоящем обзоре мы анализируем имеющиеся данные о кальций-зависимых калиевых каналах и их функциональное назначение, которое связано с механизмами кратковременной пластичности и обеспечением регуляции активности и возбудимости нейронов. Также будут рассмотрены эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов этих каналов как проявление одного из механизмов долговременной пластичности, лежащей в основе обучения и памяти.

Ключевые слова: следовая гиперполяризация, потенциал действия, кальций, калиевый канал, возбудимость, нейрон

DOI: 10.31857/S0044467721020088

Калиевые каналы являются важнейшими ионными каналами нейрона, отвечающими за реполяризацию мембраны при генерации потенциалов действия, а также за регуляцию общей возбудимости нейрона и значение мембранного потенциала в покое. Потенциал реверсии калиевого тока в норме находится ниже мембранного потенциала, поэтому открытие калиевых каналов приводит к гиперполяризации и играет критическую роль в регуляции активности нейрона. Некоторые типы калиевых каналов, называемые кальций-зависимыми, могут открываться при повышении уровня внутриклеточного кальция или модулироваться им, что позволяет этим каналам отставленно реагировать на активность, если она приводит к значительным изменениям в уровне внутриклеточного кальция. Эти уникальные характеристики кальций-зависимых калиевых каналов прочно переплетены с особенностью их функции, а также динамики и условий срабатывания и закрытия.

КЛАССИФИКАЦИЯ И СУБЪЕДИНИЦЫ КАНАЛОВ

Кальций-зависимые калиевые каналы разделяют по величине проводимости от-

дельного канала на три основных типа: SK – низкая проводимость (small conductance, 4–14 pS), IK – промежуточная проводимость (intermediate conductance, 32–39 pS) и BK – высокая проводимость (big conductance, 200–300 pS (Kshatri et al., 2018), рис. 1). Сначала кальций-зависимые каналы были открыты у не-нейрональных клеток, и были описаны их некоторые свойства (Marty, 1981; Bregestovski et al., 1988; McManus, 1991). BK-каналы также являются потенциал-активируемыми каналами, имеющими высокое сродство к кальцию (Cui, 2010), связывание с которым вызывает сдвиг кривой потенциал-зависимой активации канала (Cui et al., 2009), облегчающий его активацию при деполяризации. Это свойство BK-канала предполагает его участие в детекции совпадения повышения внутриклеточного Ca^{2+} и деполяризации, связанной с генерацией нейроном потенциалов действия (Contet et al., 2016; Pantazis, Olcese, 2016). Детекция совпадений сигналов играет ключевую роль в ассоциативном обучении и хэббовской пластичности.

Каналы BK-типа в основном располагаются на аксоне и пресинаптических терминалях пирамидных нейронов (Hu et al., 2001; Trim-

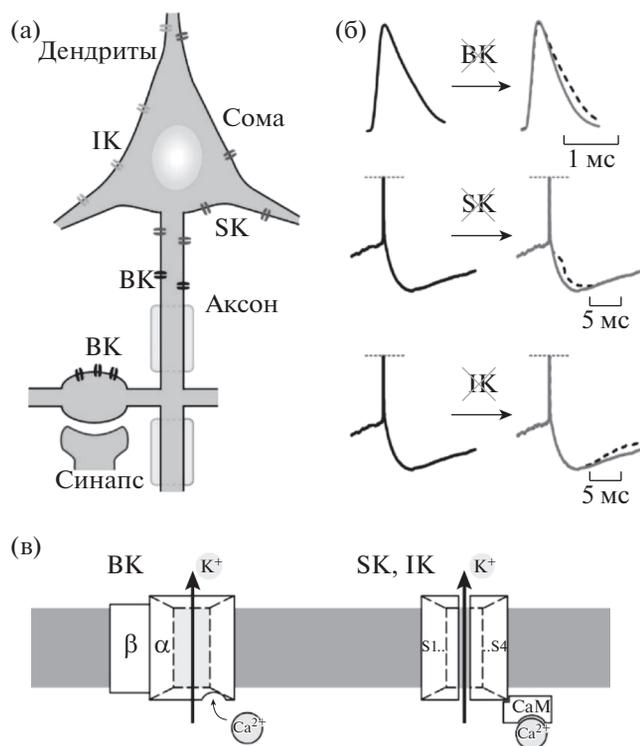


Рис. 1. Кальций-зависимые калиевые каналы у нейронов ЦНС. (а) — схема локализации в нейроне каналов ВК-типа (преимущественно аксон), СК-типа (аксон, дендриты и сома) и ИК-типа (сома и дендриты). (б) — характерные изменения мембранного потенциала при нейрональной активности, вызванные блокадой ВК-каналов (сверху, иберитоксин: расширение потенциалов действия), СК-каналов (середина, апамин: средняя следовая гиперполяризация) и ИК-каналов (снизу, TRAM-34: медленная следовая гиперполяризация). (в) — схемы субъединичного строения ВК-канала (слева: канальная α -субъединица и регуляторная β -субъединица; сайт связывания Ca^{2+} на α -субъединице внутри клетки) и СК/ИК каналов (справа: просвет канала образуют 4 субъединицы (S1...S4), соединенные в гомо- или гетеротетрамер; канал активируется комплексом CaM- Ca^{2+} изнутри клетки).

Fig. 1. Calcium-dependent potassium channels in central neurons. (a) — Scheme of the neuron with channel localization of BK-type (mainly at the axon), SK-type (axon, dendrites, and soma), and IK-type (soma and dendrites). (b) — Activity-related characteristic changes in membrane potential dynamics induced by blockers of BK-channels (top traces, iberiotoxin: broadening), SK-channels (middle traces, apamin: medium afterhyperpolarization), and IK-channels (bottom, TRAM-34: slow afterhyperpolarization). (v) — Scheme of subunit composition of BK-channels (left: pore-forming α -subunit and auxiliary β -subunit; a site of Ca^{2+} -binding at α -subunit inside the cell) and of SK/IK channels (right: pore is formed by 4 subunits (S1...S4) i.e. by a homo- or heterotetramer; the channel is activated by a CaM- Ca^{2+} complex from inside the cell).

mer, 2015; Roshchin et al., 2018) (рис. 1 (а)). В соответствии с локализацией, ВК-каналы оказывают значительное влияние на возбудимость пресинаптического окончания и амплитуду нисходящего сигнала в синаптической передаче (Hu et al., 2001, Roshchin et al., 2018). Также эти каналы отчасти помогают реполяризации мембраны в дендритах и соме нейрона, но не влияют на обратное распространение потенциала действия (Bock, Stuart, 2016).

Кроме модулируемых кальцием потенциал-активируемых каналов ВК-типа в нейронах присутствуют каналы, активируемые кальцием напрямую — это широко распространенные каналы СК-типа (small potassium), и близкие им по строению ИК-каналы (intermediate potassium, $KCa3.1$). Это важное свойство позволяет СК- и ИК-каналам открываться и реагировать на внутренние кальциевые сигналы даже в тех случаях, когда нейрон находится в состоянии покоя и не генерирует потенциалы действия. В нейронах были идентифицированы 3 подтипа субъединиц СК-каналов: SK1, SK2 и SK3 (Kohler et al., 1996; Bond et al., 2005). СК-каналы экспрессируются преимущественно в соматодендритной области нейрона (подтипы 1, 2, 3), однако подтип SK3 встречается также и в начальном сегменте аксона, где эти каналы могут подвергаться cAMP-РКА-зависимому эндоцитозу, обеспечивая пластические изменения (Abiraman et al., 2018). СК-каналы в дендритах пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа обеспечивают реполяризацию мембраны после дендритных плато-потенциалов (Cai et al., 2004). Ингибиторный анализ с помощью апамина и нокаут СК-каналов демонстрируют, что СК-каналы участвуют в формировании средней фазы следовой гиперполяризации (Bond et al., 2004).

В то время как СК-каналы повсеместно распространены в нервной системе, более медленные ИК-каналы (рис. 1 (б)) представлены только в определенных областях/слоях мозга только у части нейронов. Кроме гиппокампа, ИК-каналы были также найдены в неокортексе, преимущественно у нейронов 5-го слоя в дендросоматических компартментах (Turner et al., 2015). Ген ИК-каналов (SK4/KCNN4) является близкородственным и демонстрирует гомологию ~40% с генами каналов СК типов 1-3 (Joiner et al., 1997). Недавние цитомикологические исследования с помощью сверхразрешения (super-resolution) показали, что субъединицы ИК-каналов колокализуют-

ся вместе с субъединицами SK-каналов в одних и тех же компартментах нейрона, в то время как коэкспрессирующиеся SK1- и IK-субъединицы, по-видимому, объединены в каналные комплексы (Higham et al., 2019). Искусственная ко-экспрессия субъединиц IK и SK1 в модельной культуре не-нейрональных клеток показала наличие возможных химерных каналов, более близких по регистрируемому току к гомомерным IK-каналам и сохраняющих чувствительность к блокатору IK-каналов TRAM-34, но в более высокой концентрации (Higham et al., 2019). Принимая во внимание низкую экспрессию субъединиц IK-каналов в ЦНС по сравнению с другими тканями, можно предположить на основании опубликованных данных, что IK-проводимость у нейронов ЦНС определяется химеризацией IK- и SK-канальных субъединиц.

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В РЕГУЛЯЦИИ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СНА

Переход головного мозга в состояние сна сопровождается циклическими изменениями возбудимости нейронов, определяемыми суточным ритмом. Было установлено, что важную роль в регуляции продолжительности сна играют кальций-зависимые каналы SK- и BK-типов (Colwell, 2006; Tatsuki et al., 2016). BK-каналы осциллирующих нейронов супрахиазматического ядра, контролирующего циркадианный ритм, вносят значительный вклад в модуляцию спонтанной активности этих нейронов. Мутация, приводящая к потере функции (loss-of-function) BK-каналов в нейронах супрахиазматического ядра, увеличивает их спонтанную активность, что изменяет пейсмейкерные выходы этого ядра и нарушает поведенческие проявления циркадианного ритма (Meredith et al., 2006). Показано, что в норме инактивация BK-каналов нейронов супрахиазматического ядра происходит в дневное время, в то время как ночью BK-токи максимальны (Whitt et al., 2016). Отключение инактивации на N-конце $\beta 2$ -субъединицы генетическими методами нарушает циркадианную ритмичность, которую можно селективно восстановить доставкой короткой части пептидной последовательности нативной $\beta 2$ -субъединицы (Whitt et al., 2016). Также известно, что активация каналов SK-типа нейронов таламуса ионами кальция, входящими в эти клетки через Ca^{2+} -каналы T-типа, необходима для поддержания тала-

мических осцилляций во время медленного сна (Cueni et al., 2008). Таким образом, связь функции калиевых каналов с циркадианными циклами возбудимости ЦНС представляется установленным фактом, хотя детали этих процессов на уровне отдельных белковых молекул все еще остаются не полностью изученными.

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Кальций-зависимые калиевые каналы играют жизненно важную роль в отставленном снижении возбудимости нейрона, которое не могут обеспечивать “нормальные” потенциал-активируемые каналы из-за их инактивации. У пирамидных нейронов неокортекса ширина потенциала действия в аксоне регулируется каналами Kv1 быстрого типа, которые с помощью этого механизма ограничивают длительность деполяризации/количество выделяемого пресинаптическим окончанием медиатора и, соответственно, амплитуду вызванных постсинаптических потенциалов (ВПСП) на следующем нейроне в сети (Kole et al., 2007). Однако при медленных осцилляциях каналы Kv1 значительно инактивируются, что может привести к расширению потенциала действия и повышенному выбросу медиатора (Kole et al., 2007). Кроме того, подпороговая деполяризация этих нейронов, которая способна оказывать влияние на амплитуду ВПСП (Shu et al., 2006), также частично инактивирует каналы Kv1 и вызывает расширение потенциала действия (Foust et al., 2011). Однако длительная активность нейронов, которая может вызвать инактивацию Kv1-каналов, одновременно приводит к усилению активности BK-каналов из-за накопления кальция, входящего в нейрон в результате деполяризации через потенциал-активируемые кальциевые каналы (Yu et al., 2010). При регулярных электрических спайковых разрядах становится более выражена роль кальций-зависимых потенциал-активируемых каналов BK-типа (big potassium), активации которых предшествует накопление внутриклеточного кальция, вызванное предшествующими потенциалами действия (Roshchin et al., 2018). Этот важный механизм является основой кратковременной пластичности, проявляющейся при регулярной значительной ак-

тивации аксона и синаптической передаче (“use-dependent plasticity”). Таким образом, можно сделать заключение, что ВК-каналы обеспечивают нейрону надежный механизм предотвращения неконтролируемого усиления синаптической передачи при инактивации быстрых потенциал-активируемых калиевых каналов (Kv1) высокочастотными разрядами (Roshchin et al., 2018).

SK- и IK-каналы могут активироваться повышением внутриклеточного кальция вне зависимости от деполяризации мембраны и потенциалов действия, что позволяет отделить эти каналы от потенциал-активируемых в экспериментальных условиях (Roshchin et al., 2020). Физиологически охарактеризовать эти каналы у нейронов позволяют специфические блокаторы (рис.1): апамин для SK-каналов (Bock, Stuart, 2016) и TRAM-34 для IK-каналов (Tiwari et al., 2018). В качестве сенсора внутриклеточного кальция SK- и IK-каналы используют цитоплазматический белок кальмодулин (CaM): комплекс CaM/Ca²⁺ вызывает открытие этих каналов (Bean, 2007) (рис. 1 (в)). Однако возникновение потенциалов действия в нормальных условиях всегда сопровождается временным повышением кальция, и поэтому одним из наиболее заметных свойств каналов SK- и IK-типов является участие в продолжительной следовой гиперполяризации, отставленной от быстрой следовой гиперполяризации, которую вызывают потенциал-зависимые каналы (King et al., 2015; Roshchin et al., 2020).

Недавние исследования показали, что важное свойство адаптации у пирамидных нейронов 5-го слоя неокортекса находится в зависимости от следовой гиперполяризации, опосредованной IK(KCa3.1)-каналами (Roshchin et al., 2020). Наличие медленной следовой гиперполяризации находится в строгой корреляции с повышенной интенсивностью адаптации спайкового разряда у этих нейронов (Groh et al., 2010; Guan et al., 2015). Интересно, что нейроны 5-го слоя неокортекса, экспрессирующие IK-каналы/Kv2.2-каналы и имеющие замедленную фазу следовой гиперполяризации (Bishop et al., 2015; Roshchin et al., 2020), отличаются по знаку своей пластичности от неэкспрессирующих нейронов этого же слоя: у мышей IK⁺/Kv2.2⁺ нейроны демонстрируют депрессию, связанную с удалением вибрисс, и не демонстрируют потенциации (Jacob et al., 2012).

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

Важнейшая функция кальций-зависимых калиевых каналов по отставленной регуляции нейрональной возбудимости предполагает их возможное участие в патологических процессах при развитии эпилепсии. Из всех кальций-зависимых калиевых каналов было продемонстрировано снижение активности только ВК-каналов в гиппокампе хронических крыс-эпилептиков (Pacheco Otalora et al., 2008). Парадоксально, но исследования по поиску антиэпилептических препаратов показали умеренный эффект как активаторов, так и блокаторов ВК-каналов (Leo et al., 2015). Мутации этих каналов были найдены у пациентов при некоторых видах эпилепсии (Du et al., 2005).

Угнетение функции SK1- и SK3-каналов было обнаружено у линии крыс, предрасположенных к эпилепсии (N’Gouemo et al., 2009). Судороги у этих крыс было возможно уменьшить с помощью фармакологической активации SK-каналов (Khandai et al., 2020). При экспериментальной фокальной эпилепсии в височной коре на моделях грызунов происходит значительное снижение следовой гиперполяризации у нейронов поля CA1 гиппокампа. Недавнее исследование (Tiwari et al., 2019) показало, что в этом случае угнетению подвергается компонент медленной следовой гиперполяризации, обеспечиваемый IK-каналами, что подтверждает участие IK-каналов в развитии этой формы судорог. В совокупности современные данные свидетельствуют о вовлеченности кальций-зависимых калиевых каналов в генезис эпилепсии, в то время как их аллели могут определять предрасположенность к некоторым видам этой болезни.

ДОЛГОВРЕМЕННАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ И УЧАСТИЕ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В ОБУЧЕНИИ И ФОРМИРОВАНИИ ПАМЯТИ

Современные генетические методы показывают непосредственное участие кальций-зависимых калиевых каналов в долговременной пластичности при обучении. При исследовании формирования долговременной памяти РНК-секвенированием небольших групп клеток было продемонстрировано специфическое изменение экспрессии целых кластеров генов в функциональных сетях нейронов. В частности, в списке дифферен-

циально экспрессированных генов с помощью GO анализа (gene ontology analysis) были идентифицированы функциональные классы, включающие субъединицы рецепторов и ионных каналов (Rao-Ruiz et al., 2019). Из исследованных авторами 11 генов калиевых каналов нейронов зубчатой фасции гиппокампа, экспрессия транскриптов десяти генов понизилась в результате выработки оборонительного рефлекса. Было зарегистрировано снижение экспрессии гена *Kcnn3* (SK3) кальций-активируемого SK-канала в $\sim 10^3$ раз (Rao-Ruiz et al., 2019).

На клеточном уровне изменения в экспрессии каналов при метилировании ДНК могут отражаться в изменениях морфологических и функциональных характеристик как синапсов, так и возбудимости всего нейрона. На модели культуры кортикальных нейронов было обнаружено, что блокирование активности фермента ДНК-метилтрансферазы с помощью неспецифических ингибиторов приводит к повышению возбудимости мембран клеток и увеличению количества вызванных потенциалов действия (Meadows et al., 2016). На основании экспериментальных данных авторы предложили молекулярный механизм, стоящий за увеличением возбудимости мембран при блокировании активности ДНК-метилтрансферазы. Он заключается в изменении баланса метилирования/деметиляции ДНК в пользу последнего, что может быть достаточным условием для *de novo* транскрипции некоторых генов, кодирующих субъединицы потенциал-зависимых и кальций-зависимых каналов (Meadows et al., 2016). Анализ электрофизиологических характеристик нейронов показал, что применение ингибиторов DNMT снижает токи, ассоциированные с экспрессией кальций-активируемых каналов SK-типа и значительно снижает чувствительность этих нейронов к апамину — селективному блокатору SK-каналов (Meadows et al., 2016). Таким образом, снижение уровня метилирования ДНК этого гена может быть сопряжено с функциональными изменениями на мембране нейронов (увеличением электрической активности), которые надолго могут изменить значение и вес нейрона в активности нейронной сети, тем самым обеспечивая субстрат для долговременной памяти и обучения.

Искусственная сверхэкспрессия SK-каналов негативно сказывается на нейрональной пластичности. ~ 4 -кратное увеличение обще-

го тока SK-каналов значительно ухудшает долговременную потенциацию и обучение поведению с вовлечением гиппокампа и миндалины, в то время как блокирование SK-каналов блокатором апамином улучшает выработку долговременной потенциации в экспериментальных условиях (Hammond et al., 2006). В водном лабиринте Морриса предварительное введение блокатора SK-каналов апамина позволяет животным быстрее находить платформу, однако не влияет на извлечение долговременной памяти (Stackman et al., 2002).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальций-зависимые калиевые каналы выполняют уникальную функцию отставленного торможения активности нейрона. Кроме того, их особые свойства позволяют нейрону детектировать совпадение по времени потенциалов действия и повышение внутриклеточного кальция (BK-каналы), а также гиперполяризовать нейрон при накоплении кальция даже в отсутствие потенциалов действия (SK- и IK-каналы). Участие в регуляции возбудимости нейрона делает кальций-зависимые калиевые каналы важным звеном в переходе мозга ко сну и в развитии патологических процессов при эпилепсии. При обучении и выработке долговременной памяти происходят значительные перестройки в экспрессии кальций-зависимых калиевых каналов, приводящие, по-видимому, к изменению возбудимости отдельных нейронов и сетей.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-015-00022; анализ механизмов пластичности выполнен при поддержке гранта РФФ 20-15-00408.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abiraman K., Tzingounis A.V., Lykotraftitis G.* KCa2 channel localization and regulation in the axon initial segment. *FASEB J.* 2018. 32 (4): 1794–1805.
- Bean B.P.* The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci.* 2007. 8 (6): 451–65.
- Bishop H.I., Guan D., Bocksteins E., Parajuli L.K., Murray K.D., Cobb M.M., Misonou H., Zito K., Foehring R.C., Trimmer J.S.* Distinct Cell- and Layer-Specific Expression Patterns and Independent Regulation of Kv2 Channel Subtypes in Cortical Pyramidal Neurons. *J Neurosci.* 2015. 35 (44): 14922–42.
- Bock T., Stuart G.J.* Impact of calcium-activated potassium channels on NMDA spikes in cortical layer 5 pyramidal neurons. *J Neurophysiol.* 2016. 115 (3): 1740–8.
- Bond C.T., Herson P.S., Strassmaier T., Hammond R., Stackman R., Maylie J., Adelman J.P.* Small con-

- ductance Ca²⁺-activated K⁺ channel knock-out mice reveal the identity of calcium-dependent afterhyperpolarization currents. *The Journal of Neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004. 24 (23): 5301–5306.
- Bond C.T., Maylie J., Adelman J.P. SK channels in excitability, pacemaking and synaptic integration. *Curr Opin Neurobiol*. 2005. 15 (3): 305–311.
- Bregestovski P.D., Printseva O., Serebryakov V., Stinnakre J., Turmin A., Zamoyski V. Comparison of Ca²⁺-dependent K⁺ channels in the membrane of smooth muscle cells isolated from adult and foetal human aorta. *Pflugers Arch*. 1988. 413 (1): 8–13.
- Cai X., Liang C.W., Muralidharan S., Kao J.P., Tang C.M., Thompson S.M. Unique roles of SK and Kv4.2 potassium channels in dendritic integration. *Neuron*. 2004. 44 (2): 351–364.
- Colwell C.S. BK channels and circadian output. *Nature neuroscience*. 2006. 9 (8): 985–986.
- Contet C., Goulding S.P., Kuljis D.A., Barth A.L. BK Channels in the Central Nervous System. *Int Rev Neurobiol*. 2016. 128: 281–342.
- Cueni L., Canepari M., Luján R., Emmenegger Y., Watanabe M., Bond C.T., Franken P., Adelman J.P., Lüthi A. T-type Ca²⁺ channels, SK2 channels and SERCAs gate sleep-related oscillations in thalamic dendrites. *Nat Neurosci*. 2008. 11 (6): 683–692.
- Cui J. BK-type calcium-activated potassium channels: coupling of metal ions and voltage sensing. *J Physiol*. 2010. 588 (Pt 23): 4651–4658.
- Cui J., Yang H., Lee U.S. Molecular mechanisms of BK channel activation. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2009. 66 (5): 852–875.
- Du W., Bautista J.F., Yang H., Diez-Sampedro A., You S.A., Wang L., Kotagal P., Luders H.O., Shi J., Cui J., Richerson G.B., Wang Q.K. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet*. 2005. 37 (7): 733–738.
- Foust A.J., Yu Y., Popovic M., Zecevic D., McCormick D.A. Somatic membrane potential and Kv1 channels control spike repolarization in cortical axon collaterals and presynaptic boutons. *J Neurosci*. 2011. 31 (43): 15490–15498.
- Groh A., Meyer H.S., Schmidt E.F., Heintz N., Sakmann B., Krieger P. Cell-type specific properties of pyramidal neurons in neocortex underlying a layout that is modifiable depending on the cortical area. *Cereb Cortex*. 2010. 20 (4): 826–836.
- Guan D., Armstrong W.E., Foehring R.C. Electrophysiological properties of genetically identified subtypes of layer 5 neocortical pyramidal neurons: Ca²⁺ (+) dependence and differential modulation by norepinephrine. *J Neurophysiol*. 2015. 113 (7): 2014–2032.
- Hammond R.S., Bond C.T., Strassmaier T., Ngo-Anh T.J., Adelman J.P., Maylie J., Stackman R.W. Small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel type 2 (SK2) modulates hippocampal learning, memory, and synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2006. 26 (6): 1844–1853.
- Higham J., Sahu G., Wazen R.M., Colarusso P., Gregorie A., Harvey B.S.J., Goudswaard L., Varley G., Sheppard D.N., Turner R.W., Marrion N.V. Preferred Formation of Heteromeric Channels between Coexpressed SK1 and IKCa Channel Subunits Provides a Unique Pharmacological Profile of Ca²⁺-Activated Potassium Channels. *Mol Pharmacol*. 2019. 96 (1): 115–126.
- Hu H., Shao L.R., Chavoshy S., Gu N., Trieb M., Behrens R., Laake P., Pongs O., Knaus H.G., Ottersen O.P., Storm J.F. Presynaptic Ca²⁺-activated K⁺ channels in glutamatergic hippocampal terminals and their role in spike repolarization and regulation of transmitter release. *J Neurosci*. 2001. 21 (24): 9585–9597.
- Jacob V., Petreanu L., Wright N., Svoboda K., Fox K. Regular Spiking and Intrinsic Bursting Pyramidal Cells Show Orthogonal Forms of Experience-Dependent Plasticity in Layer V of Barrel Cortex. *Neuron*. 2012. 73 (2): 391–404.
- Joiner W.J., Wang L.Y., Tang M.D., Kaczmarek L.K. hSK4, a member of a novel subfamily of calcium-activated potassium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997. 94 (20): 11013–8.
- Khandai P., Forcelli P.A., N'Gouemo P. Activation of small conductance calcium-activated potassium channels suppresses seizure susceptibility in the genetically epilepsy-prone rats. *Neuropharmacology*. 2020. 163: 107865.
- King B., Rizwan A.P., Asmara H., Heath N.C., Engbers J.D., Dykstra S., Bartoletti T.M., Hameed S., Zamponi G.W., Turner R.W. IKCa channels are a critical determinant of the slow AHP in CA1 pyramidal neurons. *Cell Rep*. 2015. 11 (2): 175–82.
- Kohler M., Hirschberg B., Bond C.T., Kinzie J.M., Marrion N.V., Maylie J., Adelman J.P. Small-conductance, calcium-activated potassium channels from mammalian brain. *Science*. 1996. 273 (5282): 1709–14.
- Kole M.H., Letzkus J.J., Stuart G.J. Axon initial segment Kv1 channels control axonal action potential waveform and synaptic efficacy. *Neuron*. 2007. 55 (4): 633–47.
- Kshatri A.S., Gonzalez-Hernandez A., Giraldez T. Physiological Roles and Therapeutic Potential of Ca²⁺ Activated Potassium Channels in the Nervous System. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2018. 11 (258).
- Leo A., Citraro R., Constanti A., De Sarro G., Russo E. Are big potassium-type Ca²⁺-activated potassium channels a viable target for the treatment of epilepsy? *Expert Opin Ther Targets*. 2015. 19 (7): 911–926.
- Marty A. Ca-dependent K channels with large unitary conductance in chromaffin cell membranes. *Nature*. 1981. 291 (5815): 497–500.

- McManus O.B.* Calcium-activated potassium channels: regulation by calcium. *J Bioenerg Biomembr.* 1991. 23 (4): 537–560.
- Meadows J.P., Guzman-Karlsson M.C., Phillips S., Brown J.A., Strange S.K., Sweatt J.D., Hablitz J.J.* Dynamic DNA methylation regulates neuronal intrinsic membrane excitability. *Science signaling.* 2016. 9 (442): ra83–ra83.
- Meredith A.L., Wiler S.W., Miller B.H., Takahashi J.S., Fodor A.A., Ruby N.F., Aldrich R.W.* BK calcium-activated potassium channels regulate circadian behavioral rhythms and pacemaker output. *Nature Neuroscience.* 2006. 9 (8): 1041–1049.
- N'Gouemo P., Faingold C.L., Morad M.* Calcium channel dysfunction in inferior colliculus neurons of the genetically epilepsy-prone rat. *Neuropharmacology.* 2009. 56 (3): 665–675.
- Pantazis A., Olcese R.* Biophysics of BK Channel Gating. *Int Rev Neurobiol.* 2016. 128: 1–49.
- Rao-Ruiz P., Couey J.J., Marcelo I.M., Bouwkamp C.G., Slump D.E., Matos M.R., van der Loo R.J., Martins G.J., van den Hout M., van Ijcken W.F., Costa R.M., van den Oever M.C., Kushner S.A.* Engram-specific transcriptome profiling of contextual memory consolidation. *Nature Communications.* 2019. 10 (1): 2232.
- Roshchin M.V., Ierusalimsky V.N., Balaban P.M., Nikitin E.S.* Ca (2+)-activated KCa3.1 potassium channels contribute to the slow afterhyperpolarization in L5 neocortical pyramidal neurons. *Sci Rep.* 2020. 10 (1): 14484.
- Roshchin M.V., Matlashov M.E., Ierusalimsky V.N., Balaban P.M., Belousov V.V., Kemeses G., Staras K., Nikitin E.S.* A BK channel-mediated feedback pathway links single-synapse activity with action potential sharpening in repetitive firing. *Sci Adv.* 2018. 4 (7): eaat1357.
- Shu Y., Hasenstaub A., Duque A., Yu Y., McCormick D.A.* Modulation of intracortical synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential. *Nature.* 2006. 441 (7094): 761–765.
- Stackman R.W., Hammond R.S., Linardatos E., Gerlach A., Maylie J., Adelman J.P., Tzounopoulos T.* Small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels modulate synaptic plasticity and memory encoding. *J Neurosci.* 2002. 22 (23): 10163–10171.
- Tatsuki F., Sunagawa G.A., Shi S., Susaki E.A., Yukinaga H., Perrin D., Sumiyama K., Ukai-Tadenuma M., Fujishima H., Ohno R., Tone D., Ode K.L., Matsumoto K., Ueda H.R.* Involvement of Ca (2+)-Dependent Hyperpolarization in Sleep Duration in Mammals. *Neuron.* 2016. 90 (1): 70–85.
- Tiwari M.N., Mohan S., Biala Y., Yaari Y.* Differential contributions of Ca (2+)-activated K (+) channels and Na (+) /K (+)-ATPases to the generation of the slow afterhyperpolarization in CA1 pyramidal cells. *Hippocampus.* 2018. 28 (5): 338–357.
- Tiwari M.N., Mohan S., Biala Y., Yaari Y.* Protein Kinase A-Mediated Suppression of the Slow Afterhyperpolarizing KCa3.1 Current in Temporal Lobe Epilepsy. *The Journal of Neuroscience.* 2019. 39 (50): 9914–9926.
- Trimmer J.S.* Subcellular localization of K⁺ channels in mammalian brain neurons: remarkable precision in the midst of extraordinary complexity. *Neuron.* 2015. 85 (2): 238–256.
- Whitt J.P., Montgomery J.R., Meredith A.L.* BK channel inactivation gates daytime excitability in the circadian clock. *Nature Communications.* 2016. 7 (1): 10837.
- Yu Y., Maureira C., Liu X., McCormick D.* P/Q and N channels control baseline and spike-triggered calcium levels in neocortical axons and synaptic boutons. *J Neurosci.* 2010. 30 (35): 11858–11869.

DIVERSITY AND FUNCTIONAL FEATURES OF CALCIUM-DEPENDENT POTASSIUM CHANNELS AS DETERMINANTS OF THEIR ROLE IN PLASTICITY OF CENTRAL NEURONS

E. S. Nikitin^{a,#} and P. M. Balaban^a

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

[#]e-mail: nikitin@ihna.ru

Opening of potassium channels evokes hyperpolarization and plays a critical role in regulation of neuronal excitability. Some types of potassium channels, so-called calcium-dependent channels are capable to open at elevated levels of intracellular calcium or are modulated by calcium. It allows them react with a delay to neuronal activation if it produces a significant elevation of intracellular calcium. These characteristics of calcium-dependent potassium channels are tightly linked to their specific functions and conditions of their activation. In this review, we analyze data concerning calcium-dependent potassium channels and their functional significance underlying short-term plasticity limiting the neuronal excitability. In addition, we consider epigenetic mechanisms of regulation of expression of calcium-dependent potassium channels' genes as a mechanism of long-term plasticity and acquisition of long-term memory.

Keywords: afterhyperpolarization, action potential, calcium, potassium channel, excitability, neuron

УДК 57.034+159.91

КАМО ГРЯДЕШЕ, ХРОНОПСИХОЛОГИЯ?

© 2021 г. А. А. Путилов*

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

*e-mail: putilov@ngs.ru

Поступила в редакцию 22.11.2020 г.

После доработки 22.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Это первый обзор по хронопсихологии, относительно новой междисциплинарной области исследований, которая быстро развивается на стыке хронобиологии, сомнологии и психологии. Хронопсихология изучает механизмы ритмичности в поведении и психике, опираясь на методы хронобиологии, сомнологии и психометрии. В частности, хронобиология изучает биологические часы, а сомнология — их влияние на регуляторные процессы, непосредственно контролируемые цикл сна и бодрствования, нарушения которого отрицательно влияют на психическую деятельность. Методы психометрии и дифференциальной психологии широко применяются, например, при изучении хронотипа и его взаимосвязи с самыми разными особенностями человека — генетическими, психофизиологическими, поведенческими, когнитивными, личностными и психопатологическими. Особое внимание уделяется сну, сонливости, усталости, продуктивности работы/учебы, здоровому/нездоровому образу жизни людей разного пола и возраста. Прикладные исследования включают разработку — с учетом хронотипа каждого конкретного человека — рекомендаций по сохранению полноценного сна и здоровья в конкретной временной среде, оптимизации режима работы и отдыха, эффективному усвоению новых навыков и предотвращению несчастных случаев при активной деятельности в неподходящее для такой деятельности время суток.

Ключевые слова: хронотипология, сомнология, хронобиология, психология личности, индивидуальные различия, циркадианные ритмы, регуляция сна-бодрствования, сонливость, сменный труд

DOI: 10.31857/S004446772102009X

ВВЕДЕНИЕ

Слово “chronopsychology” (“хронопсихология”) не сложно обнаружить на просторах интернета. Оно на слуху уже не одно десятилетие, а с 1999 г. японская hip hop группа M-Flo исполняет небезызвестную песню с таким названием. Парадокс, однако, состоит в том, что намного сложнее ответить на вопрос о том, что же из себя представляет область научных исследований, обозначенная словом “хронопсихология”. Причем ответ не дает не только прослушивание этой песни, но и более серьезное изучение всех научных источников, содержащих данное слово. Среди них, в частности, нельзя обнаружить обзор по истории и современному состоянию хронопсихологии как на английском, так и на русском

языке. Так что данный обзор, похоже, станет первым.

Будучи относительно молодой областью междисциплинарных исследований, хронопсихология стремительно развивается в последние годы на стыке хронобиологии, сомнологии и психологии. Она изучает механизмы и проявления ритмичности в поведенческих и психологических процессах. Ее теоретическими фундаментами являются две биологические дисциплины — хронобиология и сомнология. В сферу экспериментальных исследований первой входят биологические часы, а в сферу интересов второй — их влияние на те регуляторные процессы, которые непосредственно контролируют цикл сна и бодрствования. Серьезные нарушения этого цикла — а с этим знаком практически каждый человек — отрицательно влияют на психиче-

скую деятельность, самочувствие и настроение. Теория и методология хронопсихологических исследований связаны не только с биологическими науками. Широко используются методы, которые были впервые разработаны в психологии личности (дифференциальной психологии) и которые относят к ведению таких психологических дисциплин как психометрия и психодиагностика. Примером широкого применения этих методов психометрии (научной области, связывающей психологию с математикой и статистикой) является исследование хронотипа (типа суточного ритма) и его взаимосвязи с самыми разными особенностями человека – генетическими, психофизиологическими, когнитивными, личностными, психопатологическими и т.д. Специалисты, работающие в области хронопсихологии, уделяют особое внимание режиму работы/учебы, сну, сонливости, усталости, здоровому/нездоровому образу жизни людей разного пола, возраста, способностей, видов профессиональной деятельности и т.д. Прикладные аспекты таких исследований включают разработку рекомендаций – с учетом хронотипа конкретного человека и его временной среды – по сохранению полноценного сна и здоровья, улучшению работоспособности, более эффективному усвоению новых навыков и учебного материала, снижению уровня сонливости и риска “выгорания” на работе, оптимизации режима работы и отдыха, предотвращению несчастных случаев и рисков для жизни и здоровья, связанных с активной деятельностью в неподходящее для такой деятельности время суток.

В обзоре освещены история и различные аспекты современной хронопсихологии – ее теоретические, математические и методологические основы, методы сбора данных, дискуссионные вопросы, нерешенные проблемы и перспективы дальнейшего развития.

1. История хронобиологии и возникновение хронопсихологического подхода

Хронобиология является одной из теоретических и методологических основ хронопсихологии. Ей не повезло с названием, потому что было бы лучше назвать ее биоритмологией (термин нередко использовался в русскоязычной литературе по биологическим ритмам). Но случилось так, что это направление научных исследований выдели-

лось в отдельную научную дисциплину в те самые годы (начало шестидесятых прошлого века), когда у всех на слуху была лженаучная идея трех “биоритмов” (по-английски “biorhythms”). Дабы серьезных ученых не связали с этой лженаучной идеей, одни из них предпочли использовать термин хронобиология, а другие продолжили называть это научное направление тремя словами: “исследование биологических ритмов” (см. подробнее об истории экспериментальных исследований по хронобиологии в (Путилов, 2016)).

Моментом возникновения хронобиологии как особого раздела научного знания считается симпозиум по биологическим часам, который был организован Колином Питтендрихом (Colin Pittendrigh, 1918–1996) в июне 1960 г. в Колд Спринг Харбор – спальном районе Нью-Йорка, где располагается одноименная научно-исследовательская лаборатория. На симпозиум собрались десятки ученых, включая основоположников (“римских пап”) хронобиологии Колина Питтендриха, Юргена Ашоффа (Jürgen Aschoff, 1913–1998) и Франца Халберга (Franz Halberg, 1919–2013). Важнейшим результатом симпозиума стала публикация в 1961 г. книги “Biological Clock” (Pittendrigh, 1961), в которую были включены зачитанные на нем доклады и их обсуждения (в русскоязычном издании (“Биологические часы”, 1964)).

Идея приставлять приставку “цирка” к названиям биологических ритмов принадлежала одному из основоположников хронобиологии – Францу Халбергу. Приставка “цирка” была добавлена впервые в ныне общеупотребимое в самых разных языках слово “циркадианный” (околосуточный) в статье 1959 г. (Halberg, Stephens, 1959). Этим подчеркивалось, что эндогенный (внутренний или собственный) период ритма организма не обязательно точно равен 24 ч. Халберг же предложил для этой тогда еще очень молодой области слишком уж широкий термин “хронобиология” (Halberg, 1969).

Основная заслуга третьего основоположника хронобиологии – Юрген Ашоффа – состояла в инициации первых масштабных научных экспериментов по изучению биологических ритмов человека в условиях изоляции от внешних сигналов времени (Aschoff et al., 1967). В течение предшествующих 250 лет экспериментальные исследования в этой области проводились только на растениях и других видах животных. Сотни многоднев-

ных экспериментов в бункере позволили прийти к заключению, что, подобно растениям и животным, уже участвовавшим в такого рода изоляционных экспериментах, люди тоже обладают собственными биологическими часами (Aschoff, 1965).

Итог начальному периоду развития хронобиологии – до ее взрослого состояния (20-летнего возраста) – был подведен в одном из пяти томов руководства по нейробиологии поведения, носившего название “Biological Rhythms” (Aschoff, 1981) (в русскоязычном издании (“Биологические ритмы”, 1984)). С момента публикации книги Ашоффа прошло уже почти 40 лет. За это время хронобиология разрослась в обширную научную дисциплину, которая, к тому же, разветвилась на множество более или менее мощных направлений. Как и во многих других дисциплинах, возникло несколько гибридных областей на стыке нескольких дисциплин, включая хронопсихологию.

Например, одно из наиболее перспективных направлений возникло на стыке с генетикой поведения и молекулярной генетикой. В рамках этого направления велось познание механизма биологических часов на клеточном уровне. Первым в череде открытий была работа, выполненная под руководством Сеймура Бензера (Seymour Benzer, 1921–2007) его студентом Роном Конопкой (Ronald Konopka, 1947–2015) (Konopka, Benzer, 1971). Под влиянием мутагена удалось получить плодовых мушек, которые появлялись из яиц аритмично или плодились с очень укороченной (20-часовой) и очень удлиненной (28-часовой) периодичностью. Более того, оказалось, что все эти повреждения локализованы в одном-единственном, ранее никем не описанном гене. Он получил название *PER* (от англ. “period” – период) и стал первым из целого семейства так называемых “часовых” генов – отдельных “шестеренок” этого молекулярно-генетического механизма (Konopka, Benzer, 1971). Правда, перспективы поиска молекулярно-генетических основ биоритмов были по-настоящему осознаны научным сообществом далеко не сразу. Ситуация окончательно изменилась только благодаря присуждению в 2017 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине “за открытие молекулярного механизма, контролирующего циркадианные ритмы”. Она ушла к Джефу Холлу, Майку Росбашу и Майку Янгу (Jeffrey Hall, Michael Rosbash и Michael Young), кото-

рые, в частности, опубликовали первые результаты по строению гена *PER* (Zehring et al., 1984; Bargiello et al., 1984) (см. подробнее об истории этого и предшествовавших ему открытий (Путилов, 2018)).

Хронопсихологическое направление возникло в рамках хронопсихологии в 70-х годах прошлого века. Сам Халберг был близок к его инициации. Он употребил термин “educative chronobiology” (“педагогическая хронобиология”) по отношению к юному междисциплинарному научному направлению. В статье, название которой содержало этот термин, Халберг указал на необходимость учитывать важное значение времени суток при обучении студентов и отмечал, что такая необходимость игнорируется большинством экспериментальных психологов (Halberg, 1974). Вероятнее всего, впервые этот термин использовал для обозначения хронопсихологического направления хронобиологических исследований Саймон Фолкард (Simon Folkard). Термин он использовал в заголовке тезисов, опубликованных в журнале *Chronobiologia*, который в те годы выпускал и редактировал Халберг (Folkard, 1977). Два года спустя Карлом Энглундом (Carl Englund) была защищена диссертация с этим термином в названии, но она никогда не была опубликована (Englund, 1979). Еще три года спустя в сборнике статей по ритмическим аспектам поведения появилась глава, написанная коллегой Энглунда, Полом Найто (Paul Naitoh). Со ссылкой на публикации Халберга и Фолкарда он определил целью этой главы представить базовые принципы и главные концепции хронопсихологии и привести примеры их применения для изменения стиля жизни индивидуума/группы индивидуумов таким образом, чтобы часы работы и отдыха оказались для него/их наиболее приемлемыми (Naitoh, 1982).

Таким образом, эти первые хронопсихологические исследования были в основном направлены на попытки оптимизировать работоспособность человека, опираясь на хронобиологические представления и методы изучения циркадианных ритмов организма (например, (Folkard, Monk, 1983)). Соответственно, хронопсихологию в этом смысле чаще всего определяли как “хронопсихологический подход к оптимизации работоспособности человека” (“chronopsychological approach for optimizing human performance” (Naitoh, 1982; Folkard, Monk, 1983)).

2. Методология хронобиологии

Согласно Ашоффу (Aschoff, 1981) исследования биологических ритмов в основном сосредоточены на изучении четырех “циркаритмов”: циркадианного, циркатидального, циркалунарного и циркааннуального. Это те биологические ритмы, возникновение которых связано с появлением собственных (биологических) часов у живых существ, населяющих Землю. С их помощью они смогли приспособиться к космическим и геофизическим колебаниям в окружающем их мире. Соответственно, собственным биоритмам таких существ свойственны периоды примерно, но не точно равные 1) суточному движению Солнца (циркадианный), 2) периодичности приливов, обусловленных лунным притяжением (циркатидальный), 3) сидерическому или синодическому лунному циклу (циркалунарный) и 4) годовому циклу (циркааннуальный) (Aschoff, 1981).

подавляющее число исследований посвящено циркадианным ритмам и эту область называют еще циркадианной биологией. У человека, как и у большинства других живых существ, обнаружены только одни биологические часы – циркадианные. Это не означает, что люди не имеют возможности приспособиться к иным – еще трем – внешним (экзогенным) периодичностям. Циркадианные часы позволяют еще и учитывать годовые колебания многих периодических средовых факторов, включая сезонные изменения фотопериода (длины дня) (Chang et al., 2011). Кроме того, это не означает, что организм человека не способен порождать ритмы с периодами, близкими к этим периодичностям. Пример тому менструальный цикл (подробный обзор исследований по этой периодичности можно найти в книге (Дубров, 1990)).

Биологические (циркадианные) часы млекопитающих были впервые локализованы в 1972 г. двумя независимыми исследовательскими группами, Бобом Муром и Виктором Айхлером (Robert Y. Moore и Victor B. Eichler) и Фридрихом Стефаном и Ирвингом Зукером (Friedrich K. Stephan и Irving Zucker). Часы были обнаружены в билатеральных ядрах гипоталамуса, которые были названы супрахиазматическими из-за их местоположения прямо над перекрестом зрительных нервов – хиазмом (Moore, Eichler, 1972; Stephan, Zucker, 1972). Почти каждая клетка, каждый орган и каждая важная для организма функция об-

ладают своими собственными более или менее сложно организованными часовыми устройствами. Однако достаточно разрушить этот микроскопический участок нервной ткани (примерно 100 тыс. нейронов у человека), и все эти миллиарды самых разнообразных часов начнут идти вразнобой. При потере часов общий циркадианный ритм просто перестанет обнаруживаться из-за наложения друг на друга разных по фазе и периоду колебаний (Moore, Eichler, 1972; Stephan, Zucker, 1972).

Такое явление было сначала только предсказано одним из основоположников хронобиологии, Колином Питтендрихом. В 1958–1960 гг. он развил гипотетическую идею отдельного светочувствительного осциллятора, задающего ритм всему организму (пейсмейкера) (Pittendrigh, 1960–1961). Эти ядра неспроста располагаются близко к перекресту зрительных нервов. Они возникли в процессе эволюции млекопитающих для того, чтобы указать всем функциям их тела то время, которое “показывает” внешний источник суточной световой цикличности. Биологические часы с периодом близким, но точно не равным суткам, подстраиваются под строго 24-часовой режим освещения. Питтендрих ввел в словарь хронобиологии такой очень важный для понимания функции биологических часов термин как “entrainment” (подробнее о вкладе основоположников хронобиологии в изучение этого явления можно узнать из лекции (Daan, 2000)). К сожалению, этот термин не имеет общепринятого перевода на русский язык. Его можно перевести как “вовлечение” или “затягивание” в смысле “затянуть/вовлечь в сферу своего влияния”.

Хотя “вовлечение” формально похоже на синхронизацию, это не синхронизация в привычном смысле. Если между двумя колебаниями с разными периодами, например маятниками, существует некоторое, пусть очень слабое физическое взаимодействие, то они довольно быстро синхронизируются, т.е. их периоды становятся равными или кратными друг другу (Блехман, 1981). Формально действие такого внешнего колебания как суточный режим света-темноты на внутренние (циркадианные) часы и действие этих часов на прочие разнообразные колебания, внутри организма приводят к точно такому же результату. Периоды циркадианных ритмов становятся равными или кратными 24 ч (Путилов, 1987). Однако световой режим практиче-

ски не оказывает прямого физического воздействия на часы супрахиазматических ядер, а часы в свою очередь практически не воздействуют в физическом смысле на колебания всех прочих отделов мозга и тем более на колебания самых разных процессов во всем остальном организме (Pittendrigh, Daan, 1976). Режим освещения используется часами лишь как источник информации о времени суток – подобно солнечным и прочим часам, изобретенным самими людьми. Гармония с внешним миром достигается потому, что эти разнообразные колебания внутри организма подстроились под ритм часов, которые в свою очередь подстроились под ритм вращения Земли вокруг своей оси (Roenneberg et al., 2003).

Разработка современной методологии экспериментального изучения “вовлечения” началась с работ Натана Клейтмана (Nathaniel Kleitman, 1895–1999) – американца-иммигранта из России, которого считают основоположником (“римским папой”) сомнологии (науки о сне). Еще в 1939 г. он инициировал эксперименты, которые со временем привели к появлению “золотого стандарта” для современных экспериментальных исследований влияния различных световых режимов на биологические часы человека. (В качестве другого заметного вклада Клейтмана следует назвать его заслуги перед хронопсихологией, поскольку им была предпринята первая попытка сравнить крайние хронотипы – утренний и вечерний – по ритму температуры тела с целью объяснить различия между ними разницей во времени наступления пика этого ритма (Kleitman, 1962)). Дальнейшее развитие инициированного Клейтманом метода исследования биоритмов человека в условиях изоляции получило продолжение в работах, руководимых Эллиотом Вейцманом (Elliot David Weitzman, 1929–1983). Он первым в США создал лабораторию для таких исследований, и в 1978 г. результаты первого из серии экспериментов в этой лаборатории были им опубликованы в соавторстве с Чаком Сайслером и Мартином Мур-Идом (Charles A. Czeisler, Martin Moore-Ede) в виде тезисов (Weitzman, Czeisler, Moore-Ede, 1978). Еще несколько лет спустя Чак Сайслер возглавил исследования, опирающиеся на этот метод, который был назван в первой – тоже тезисной – публикации “протоколом принудительной десинхронизации” (Czeisler et al., 1985).

Основная идея эксперимента по “принуждению к десинхронизации” состоит в использовании способности участника эксперимента довольно долго жить в условиях изоляции от внешних сигналов времени при постоянном тусклом освещении в соответствии с навязанным ему режимом сна-бодрствования. Обычно период такого навязанного режима сна-бодрствования либо длиннее, либо короче суток на 3 ч. Большинство тех ритмических показателей человека, которые наиболее строго контролируются биологическими часами, не способны подстроиться под такой режим, в отличие от цикла сон-бодрствование. Причем, чем “сильнее” внутренний (эндогенный) ритм влияет на измеряемый показатель, тем уже область его “вовлечения”, т.е. интервал периодов, внутри которого можно “заставить” ритм следовать за навязанным ему циклом сна-бодрствования. Самыми изученными и надежными в этом отношении биологическими показателями работы пейсмейкера являются ритм температуры тела и ритм секреции мелатонина. Если период внешнего (экзогенного) цикла находится за пределами области “вовлечения” этих ритмов, то они демонстрируют эндогенный “свободнотекущий” (“free-running”) ритм, т.е. ритм этих показателей в таких условиях “свободно течет”, обычно с периодом лишь немногим длиннее суток. Получается, что фаза “свободнотекущего” ритма (например, момент, когда значение циркадианного колебания температуры тела у участника эксперимента достигает минимума) приходится на разные фазы навязанного ему 21- или 27-часового цикла сон-бодрствование. Это позволяет точно определить параметры эндогенного циркадианного ритма, например, амплитуду, период и фазу околосуточных колебаний температуры тела. Для этого нужно “вычлест” из текущего значения показателя значение, связанное с состоянием сна (вызывает понижение температуры) или значение, связанное с состоянием бодрствования (повышает ее) (Czeisler et al., 1999).

Для обозначения такого не связанного с пейсмейкером влияния было введено специальное понятие “маскирование” (Aschoff, von Goetz, 1988). Оно отражает тот факт, что нельзя судить о фазе и других характеристиках циркадианного пейсмейкера по результатам простого измерения в обычных условиях физиологического или гормонального показателя в течение суток и более. Маскирующее

влияние на эти показатели оказывает множество неучтенных факторов, причем не только состояния сна и бодрствования и не только фаза или стадия сна, но еще и положение тела, уровень активности, наличие в желудке пищи, пребывание в данный момент на свету или в темноте и т.д. Несмотря на предоставленные современному человеку возможности переходить на сугубо ночной образ жизни или работать в разные смены, ежедневное 24-часовое чередование света и темноты не стало менее важным указателем времени суток для биологических часов такого человека. Например, возможности “вовлечения” циркадианных ритмов человек режимом сна-бодрствования существенно ограничены из-за того, что такой режим является куда более слабым указателем времени суток по сравнению с режимом свет-темнота (Danilenko et al., 2003).

Важно подчеркнуть, что “вовлечение” — не просто конкретный механизм, с помощью которого световой режим используется для ежедневной корректировки периода циркадианных ритмов самыми разными видами живых существ, включая современного человека. Это фундаментальное свойство колебательного процесса, которое обнаруживается у самых разных осцилляторов, независимо от их физической природы (Comas et al., 2007). Поскольку формально “вовлечение” циркадианного ритма — это то же самое, что и всевозможные синхронизационные явления, распространенные повсюду как в живой, так в неживой природе, все они могут быть описаны с помощью одной и той же математической теории колебаний (Magnus, 1976). Как следствие, хронобиология уже в самый момент ее выделения в отдельную научную область смогла претендовать на статус точной науки. Иными словами, в ней, как и в такой точной науке как физика, явления и процессы можно описывать и предсказывать на языке математики — с помощью математической модели. А математика, как известно, дает ученым крылья. По этой причине история хронобиологии изобилует примерами математического моделирования основных свойств биологических систем измерения времени. Математическое моделирование ритмической природы биологических явлений никогда не сводилось к решению дифференциальных уравнений и их адаптации с целью добиться более точного соответствия собранным эмпирическим данным (их простая симуляция). Такое

моделирование позволяет 1) критически анализировать существующий набор эмпирических данных, 2) извлекать дополнительную информацию из этих наборов, выходящую за рамки того, что может быть получено с помощью обычного статистического анализа, 3) более эффективно использовать исследовательские ресурсы, 4) оптимизировать разработку экспериментальных протоколов, 5) точно предсказать результаты в еще непроверенных экспериментальных условиях, 6) обозначать гипотетические структуры и процессы, которые могут быть обнаружены в более поздних исследованиях, 7) раскрывать основополагающие механизмы и наиболее важные детали таких механизмов, 8) использовать общий язык исследователями, изучающими различные ритмические явления на примере разных видов, органов, систем, процессов, функций и т.д. (Putilov, 2017b).

Примером особой роли моделей, основанных на математической теории колебаний, в открытии механизма биологических часов может служить модель клеточных часов. Она впервые была предложена в статье Пола Хардина (Paul Hardin) в соавторстве с будущими Нобелевскими лауреатами Росбашем и Холлом (Hardin, Hall, Rosbash, 1990). Было обнаружено, что периодически возникающий избыток белка PER, который производится на основе информации, считываемой РНК с ДНК на участке гена *PER*, отключает собственное производство. В результате возникает ритм с периодом, близким к 24 ч, в основе которого лежит универсальный принцип обратной связи с запаздыванием. Модель, объясняющая данный механизм, получила название транскрипционно-трансляционной модели отрицательной обратной связи (Hardin et al., 1990). Чтобы изложить модель Хардина–Холла–Росбаша на возвышенном языке математики, писать уравнения заново не пришлось. Многие хронобиологи и математики еще на заре возникновения хронобиологии — задолго до экспериментального обнаружения молекулярных часов клетки — попытались объяснить математические принципы работы этих часов. Среди них был Брайан Гудвин (Brian Goodwin, 1931–2009), который в 1965 г. предложил модель гипотетического биохимического осциллятора, работающего по принципу отрицательной обратной связи с запаздыванием (Goodwin, 1965). В модель он включил всего лишь три переменные, что является минимальным

числом, требуемым для возникновения колебаний в петле отрицательной обратной связи с запаздыванием.

Применительно к транскрипционно-трансляционной модели отрицательной обратной связи Хардина–Холла–Росбаша (Hardin et al., 1990) эти переменные обычно интерпретируются как концентрации трех молекул: РНК, соответствующего ей белка и ингибитора процесса транскрипции (синтеза РНК на матрице ДНК). Возникновение околосуточного цикла в данном конкретном приложении модели можно словесно описать следующим образом. Сначала ДНК гена, находящегося внутри клеточного ядра, используется для считывания с нее информации о структуре белка с помощью РНК. Эта информация используется уже за пределами ядра для производства данного белка. Белок постепенно накапливается вне ядра и через некоторое время начинает попадать в ядро клетки. Его появление там приводит к временной остановке процесса считывания информации о нем с ДНК. Эта остановка в свою очередь ведет к постепенному истощению накопленных запасов белка, из-за чего белок не может помешать возобновлению процесса считывания информации о нем с ДНК. В результате весь цикл с периодом, близким к суткам, повторяется заново.

Публикации результатов экспериментальных молекулярно-генетических работ, которые последовали за этой статьей (Hardin et al., 1990), раскрыли детали строения генетической основы клеточных часов, включая факт многократного дублирования некоторых из важнейших элементов. Постепенно сложились детальные представления о строении часов, чья функция генерировать циркадианный ритм и указывать “который час” доброй половине всех остальных генов, экспрессируемых в данной клетке (Takahashi, 2015; Crumbley et al., 2010). На протяжении всего этого периода до сего дня новые открытия только подтверждали транскрипционно-трансляционную модель (Partch et al., 2014) (подробнее модель и ее история описаны в (Путилов, 2016, 2018)).

3. Методология сомнологии

Еще одну модель часового устройства необходимо описать в этом обзоре хотя бы потому, что она позволила “обвенчать” хронологию с сомнологией. Ее разработка и последу-

ющее применение наглядно продемонстрировали, что и в области исследования сна математические модели и основанные на них симуляции могут служить мощными инструментами для понимания механизмов, лежащих в основе ежедневного чередования состояний сна и бодрствования. Как уже было упомянуто выше, основоположник сомнологии еще и внес заметный вклад в становление и хронобиологии и хронопсихологии. Однако, несмотря на очевидную принадлежность цикла сон-бодрствование к биологическим ритмам, хронобиология и сомнология на протяжении десятилетий развивались в относительной изоляции друг от друга. В частности, редко кто из экспериментаторов в области хронобиологии человека обременял участников экспериментов полисомнографией, которая, начиная с 30-х годов 20-го столетия, постепенно превратилась для сомнологов в главный источник объективной информации о сне (см. подробнее об истории взаимосвязей между этими науками в (Путилов, 2020)).

Только в начале 80-х годов исследователь сна Александр Борбели (Alexander A. Borbély) стал развивать идеи, которые незадолго до того высказал в дискуссии с ним хронобиолог Серж Дан (Serge Daan, 1940–2018), один из учеников Ашоффа. Для моделирования цикла сон-бодрствование Дан в свою очередь привлек молодого математика Домьена Бирсму (Domien G.M. Beersma), одного из тех немногих, кто уже тогда “дружил” с компьютерами. Дан, Бирсма и Борбели опубликовали математическую версию так называемой модели двух процессов регуляции сна (Daan et al., 1984). По прошествии 45 лет эта модель до сих пор остается одной из наиболее часто цитируемых в литературе хронобиологических и сомнологических теоретических представлений. Сомнологическую часть в этой модели представляет процесс S, от слова “sleep” (“сон”). Этот регуляторный процесс призван обеспечить поддержание баланса между фазами сна и бодрствования 24-часового цикла. Он увеличивает/уменьшает продолжительность и интенсивность сна в зависимости от продолжительности предшествующего сну бодрствования. Поэтому этот процесс часто называют гомеостатическим или сомнотатическим. Важно, что Борбели показал: получив полисомнографическую запись сна, можно количественно измерить сомнотатический процесс путем оценки мощ-

ности медленно-волновой (частота 1–4 Гц) части спектра электроэнцефалограммы (ЭЭГ) сна (Borbély et al., 1981; Borbély, 1982). Изменения мощности во время обычного сна свидетельствуют о том, что медленно-волновая активность экспоненциально снижается на протяжении ночи от одного цикла чередования фаз медленного и быстрого сна к другому (Aeschbach, Borbély, 1993). Если человек бодрствовал значительно дольше обычного времени, то мощность в первом цикле сна возрастает сильнее обычного, и, как следствие, последующее экспоненциальное снижение происходит стремительнее, а сон продолжается дольше обычного времени (Dijk et al., 1990). Если человек, наоборот, отправится спать намного раньше обычного времени, то мощность медленно-волновой активности в начале сна окажется ниже обычной, а сон – короче (Dijk et al., 1987). Хронобиологическую часть модели представляет процесс С, от слова “circadian” (“циркадианный”). Циркадианный пейсмейкер в этой классической версии модели задает верхний и нижний пороги в форме циркадианного колебания. Между этими порогами происходит нормальный рост процесса S с утра до начала ночи и его нормальный спад с начала ночи до утра (Daan et al., 1984).

В исходной версии модели один процесс взаимодействует с другим только в моменты смены состояний сна и бодрствования. Была предложена версия модели, предполагающая, что пейсмейкер постоянно модулирует параметры сомнотатического процесса, так что сомнотатический процесс превращается в ритмостатический (Putilov, 1995). Были подобраны параметры этой модели по данным нескольких ранее опубликованных экспериментов, так что нехитрые вычисления позволяют оценивать накопленный на определенном интервале бодрствования “долг сна” (или, иначе, его “давление”), и потом проверять верность расчетов путем измерения спектральной мощности ЭЭГ во время последующего сна (Putilov, 1995, 2014a). В отличие от классической двухпроцессной модели модель ритмостатической регуляции сна бодрствования предсказывает, что мощность медленно-волновой активности модулируется циркадианным пейсмейкером. Долгое время было принято считать, что эта активность отражает почти исключительно гомеостатическое влияние (Dijk, Czeisler, 1995). Однако совсем недавно предсказанное рит-

мостатической моделью циркадианное влияние с максимумом в послеобеденное время было впервые доказано в эксперименте по принудительной десинхронизации (Lazar et al., 2015). В частности, модель предсказывает, что снижение “давления” сна днем не может идти так же эффективно, как ночью.

Другая модификация классической модели двух регуляторных процессов, которая, правда, исходно не была математически сформулирована, рассматривает процесс С в качестве оппонента процесса S. Она впервые была предложена в 90-х годах прошлого века основоположником медицины сна Биллом Дементом в соавторстве с Дэйлом Эдгаром и Чарли Фуллером (Dale M. Edgar, William C. Dement, Charles A. Fuller) для объяснения результатов экспериментов по сну бодрствованию и колебаниям температуры тела белых обезьян (Edgar et al., 1993). Оказалось, что доля сна при удалении супрахиазматических ядер возрастает, т.е. процесс S поднимается выше обычного уровня – драйв сна усиливается в отсутствие ядер. Модель объясняет это снижение уровня оппонирующего сну драйва бодрствования отсутствием влияния циркадианного пейсмейкера, играющего в ней роль процесса С (Edgar et al., 1993). Дерк-Ян Дайк (Derk-Jan Dijk) и Чак Сайслер применили эту идею двух оппонирующих процессов для объяснения результатов экспериментов по принудительной десинхронизации биоритмов человека. Пользуясь описанным выше методом, они разложили циркадианные колебания физиологических показателей на две составляющие. Одна связана с циркадианным пейсмейкером, а другая – с сомнотатом, т.е. с процессами С и S соответственно (Dijk, Czeisler, 1995). Модель предсказала, что сон человека ночью должен быть непрерывным, поскольку интервал ночного спада процесса S (фаза сна цикла со-бодрствование) совпадает с интервалом снижения процесса С во второй половине суток (ночью этот процесс достигает своего минимума) (Dijk, Czeisler, 1995).

Модель двух оппонирующих процессов представляется особо привлекательной для попыток наведения новых мостов между хронобиологией и сомнологией. В частности, она позволяет связать хронобиологию с современными нейробиологическими представлениями о регуляции состояний и субсостояний сна и бодрствования (Ковальзон, 2013; Saper, 2013). В частности, эти представления включают концепцию взаимодействия

промоторов-ингибиторов сна-бодрствования (Saper et al., 2001). Оппонирующие друг другу группы нейронов могут контролировать процесс смены состояний сна-бодрствования, а также чередование фаз медленного и быстрого сна (Boutrel, Koob, 2004).

Кроме того, предпринимались попытки связать результаты анализа динамики спектральных характеристик ЭЭГ, записанной во время сна, с оппонирующим взаимодействием двух процессов. Так, обратная зависимость между мощностями медленно-волновой и бета-активностью (быстрее 12 герц) была объяснена антагонистическим взаимодействием процесса S с процессом W (от слова “бодрствование” – “wake” или “wakefulness”). Возрастание первого – гомеостатического регулятора сна – происходит во время продолжительного бодрствования, а второго – гомеостатического регулятора бодрствования – во время последующего сна (Perlis et al., 2001). В частности, такие представления выдвигались с целью объяснить бессонницу как аномальное преобладание процесса W над процессом S (Perlis et al., 2001; Staner et al., 2003).

Не только спектральная мощность в отдельных частотных диапазонах, но и значения двух главных компонент спектра ЭЭГ обнаруживают оппонирующее взаимодействие двух процессов во время сна (Putilov, 2011). Эти две компоненты можно связать с процессами-промоторами и процессами-ингибиторами состояний сна-бодрствования, а также конкретных субсостояний сна (Putilov 2014a, b). Различные эксперименты по манипуляции длительностью сна и бодрствования (Putilov, 2011, 2014a, 2015) позволили связать динамику значения первой компоненты с промоторами сна, а динамику значения второй – с промоторами бодрствования (Putilov et al., 2014, 2019).

Для хронопсихологов, занимающихся проблемой повышения работоспособности, представляет интерес не только моделирование цикла сон-бодрствование, но и моделирование суточных колебаний уровня сонливости. Динамика уровня сонливости очень тесно связана с суточными колебаниями работоспособности и, к тому же, суточная кривая сонливости практически повторяет один в один суточную кривую частоты аварий на дорогах и опасных производствах (Mitler et al., 1988; Samkoff, Jacques, 1991; Leger, 1994, Dingess, 1995; Van Dongen, 2006).

Хотя здравый смысл подсказывает, что колебания уровня бодрости-сонливости являются простым отражением цикла сон-бодрствование, они, тем не менее, демонстрируют свойства сильных циркадианных ритмов, находящихся под строгим контролем со стороны циркадианного пейсмейкера (как и ритм температуры тела или ритм секреции мелатонина). Например, эксперимент Фолкарда и соавт. обнаружил, что для ритма бодрости-сонливости характерна еще более узкая, чем для температурного ритма область “вовлечения” (Folkard et al., 1985). Поэтому не удивительно, что во время принудительной десинхронизации колебания бодрости-сонливости сохраняют ритм, свойственный температуре и мелатонину, а не следуют за 21- или 27-часовым циклом сна-бодрствования (Johnson et al., 1992; Dijk, Duffy, Czeisler, 1992; Wyatt et al., 1999). Целый ряд моделей колебаний сонливости и работоспособности может рассматриваться как модификация все той же классической модели двух процессов (Achermann, Borbély, 1994; Åkerstedt, Folkard, 1997; Jewett, Kronauer, 1999; Fulcher et al., 2010; Putilov, 2014b, 2015; Putilov, Donskaya, Verevkin, 2015, 2019). Так, была предположена модель, объясняющая суточную динамику работоспособности суперпозицией трех процессов: гомеостатического процесса S, циркадианного процесса C и инерционного процесса, обуславливающего плавность перехода от сна к бодрствованию (Folkard, Åkerstedt, 1992). В ритмостатическую модель также потребовалось добавить новый процесс, чтобы от симуляции сна-бодрствования перейти к симуляции бодрости-сонливости. Предполагается, что этот процесс зависит от драйва бодрствования W, оппонирует процессу, связанному с драйвом сна S, и параметры обоих этих процессов модулируются циркадианным пейсмейкером C. Это лишь минимально усложняет исходную модель ритмостата: ведь одна и та же формула использована для описания и предсказания динамики каждого из двух антагонистических процессов, в результате наложения которых получаются более сложные колебания уровня бодрости-сонливости как в нормальном 24-часовом цикле, так и в процессе длительного – суточного или двухсуточного – бодрствования (Putilov, 2014b; Putilov et al., 2014, 2015, 2019). Колебания уровня бодрости-сонливости, представленные как результирующая двух оппонирующих друг другу процессов, оказалось возмож-

ным связать с их маркерами, выявляемыми в спектре ЭЭГ, т.е. с первой и второй компонентами этого спектра. Оказалось, что динамикой первой компоненты управляет драйв сна, а динамикой второй – противоборствующий ему драйв бодрствования, и дополнительно кривые этих компонент во время сна и во время бодрствования испытывают модулирующее воздействие циркадианных часов (Putilov et al., 2015, 2019).

Такая модель дополнительно позволила достаточно точно воспроизводить и предсказывать непосредственные измерения уровня бодрости-сонливости при различных манипуляциях с режимом сна-бодрствования. Причем оказалось возможным смоделировать динамику сонливости не только по данным субъективных самоотчетов об изменениях текущего уровня сонливости, но и по объективным показателям (Putilov et al., 2015; Putilov, 2014b, 2016). Как известно, спектральные характеристики ЭЭГ обладают стабильными индивидуальными свойствами (например: (Базанова, 2011; Лебедева, Каримова, 2020)). В то же время многие предыдущие исследования трансформаций спектра ЭЭГ во время депривации сна у людей разного пола и возраста обнаружили связь таких трансформаций с изменениями текущего уровня субъективной сонливости (Matousek, Petersen, 1983; Oken, Salinsky, 1992; Lorenzo et al., 1995; Finelli et al., 2000; Leproult et al., 2003; Strijkstra et al., 2003; Putilov, Donskaya, 2013, 2014). Был предложен метод, который позволяет по спектральным ЭЭГ-маркерам, полученным путем анализа ЭЭГ, записанной в течение всего лишь одной минуты (ЭЭГ-подписи сонливости), объективно оценить уровень и динамику сонливости. Полученный в эксперименте по лишению сна коэффициент корреляции между двухсуточными кривыми субъективной и объективной сонливости достигает 0.98 (Putilov et al., 2019).

4. Методология психометрии и хронопсихометрии

Параметры колебаний уровня бодрости-сонливости и работоспособности варьируют от индивидуума к индивидууму. Разница между пиками двух человек нередко составляет более полусуток. Люди могут быть классифицированы по хронотипу исходя из анкетных самооценок таких колебаний уровней бодрости-сонливости или исходя из самооценок суточной динамики работоспособно-

сти (Horne, Ostberg, 1977; Kerkhof et al., 1985; Adan et al., 2013; Levandovski et al., 2013). Кроме того, индивидуально вариабельна и чувствительность к потере и нарушению сна. Было обнаружено, что различия между людьми в реакции их ритмов бодрости-сонливости и работоспособности на потерю сна весьма значительны (различается на порядок) и такие различия с течением времени остаются неизменными (Van Dongen, 2006; Chua et al., 2014; Sletten et al., 2015; Dennis et al., 2017; Tkachenko, Dinges, 2018).

Было также обнаружено, что хронотип входит в число индивидуальных особенностей человека, связанных с его толерантностью к сменному и/или ночному труду (Breithaupt et al., 1978; Åkerstedt, Torsvall, 1981; Härmä et al., 1988; Costa et al., 1989, Moog, Hildebrandt, 1989; Saksvik et al., 2011; Bhatti et al., 2014; Leung et al., 2017). Поэтому одной из важнейших целей хронопсихологических исследований является выявление нейрофизиологических основ индивидуальных различий в ритмах бодрости-сонливости и уязвимости/устойчивости к потере сна. Результаты таких исследований могут быть использованы практически мотивированными учеными для разработки личностно-ориентированных подходов к предотвращению несчастных случаев и рисков для здоровья, связанных с активной деятельностью в неподходящее для этого время суток (Арсеньев и др., 2014; Дорохов, 2013).

Однако одно дело – оценивать параметры циркадианных ритмов в экспериментальных условиях у довольно небольшой группы участников эксперимента, и совсем другое дело – изучать индивидуальную изменчивость этих параметров. Такое изучение требует заметно большего количества участников эксперимента. В связи с тем, что точное определение параметров циркадианной ритмичности, таких как ее период, фаза и амплитуда, требует проведения дорогостоящих экспериментов, значительное число работ в настоящее время ориентируется не на эксперименты (например, по “принудительной десинхронизации”), а на опросники, предназначенные для самооценки хронотипа. Анкетные данные могут быть легко получены от большого количества людей без привлечения значительных денежных средств, обустройства специального помещения, покупки дорогостоящего оборудования, трат на расходные материалы и анализы содержания гормонов в

биологических образцах, привлечения большого количества обученных сотрудников в “круглосуточным бдениям” и т.д. Поэтому дифференциальная психология (психология личности) и разрабатываемые в исследованиях индивидуальных психологических различий методы психометрии (Furr, Bacharach, 2017) служат еще одним методологическим основанием хронопсихологии, особенно тех из исследований, которые используют в анкеты для самооценки хронотипа. Отсутствие точности оценки хронобиологических характеристик восполняется возможностью получать количественные показатели для довольно больших выборок (подробно с историей и современным состоянием методологии хронопсихологического анкетирования можно ознакомиться в обзорах, опубликованных на английском (Putilov, 2017a) и русском языках (Путилов, 2018).

Конструирование, адаптация и валидизация анкет требуют специальных знаний и опыта, с которыми хорошо знакомы психологи и мало были знакомы хронобиологи и сомнологи, инициировавшие анкетные хронопсихологические исследования в 70-х годах прошлого века. Первые анкеты были изготовлены, как говорится, “на коленке”, без применения методов психометрии. Тем не менее до сих пор наиболее часто используется самая первая из таких, не очень удачных и сложных для заполнения и обработки анкет (Horne, Östberg, 1976). Возможно, так происходит потому, что многочисленные недостатки анкеты компенсируются возможностью получать новые данные, которые легко сравнить с огромной и разнообразной массой уже опубликованных за почти 45 лет данных. Вопросы анкеты Хорна—Эстберга (Horne, Östberg, 1976) в основном касаются утренне-вечерних предпочтений. Например, наиболее подходящих часов работы, отхода ко сну, пробуждения, физических нагрузок и т.д. Путем суммирования ответов, обозначенных в опроснике цифрами, вычислялся общий балл по вечерне-утренней шкале. В зависимости от балла человека относят к одному из типов: крайнему вечернему или крайнему утреннему, умеренному вечернему или умеренному утреннему, или к промежуточному (иначе никакому).

После выхода в свет публикации с текстом и ключом первой анкеты для оценки утренне-вечернего предпочтения было предпринято еще несколько попыток либо модифи-

цировать, либо укоротить ее, а также попыток сконструировать анкету во многом сходного содержания (Bohle et al., 2001; Smith et al., 1989; Smith et al., 2002; Torsvall, Åkerstedt, 1980). Все эти анкеты предполагают одномерное шкалирование, т.е. возможность расположить анкетированных людей вдоль одной линии, от крайних “сов” до крайних “жаворонков”. Когда процедуры психометрического анализа структуры анкет стали применять в области хронопсихологии, обнаружилось серьезные изъяны. Например, при факторном анализе взаимосвязей между ответами на вопросы такой анкеты обнаружилось, что практически невозможно связать все вопросы лишь с одним первым фактором, как предполагает идея одной шкалы (Wendt, 1977; Larsen, 1985; Monk, Kupfer, 2007; Neubauer, 1992). Чаще всего в структуре такой анкеты выделяются три группы вопросов (факторов): связанных с утреннем временем, связанных с вечерне-ночным временем и касающихся выбора между разным временем суток (Di Milia et al., 2013). Соответственно, вопросы анкеты группируются в субшкалы, каждая из которых отражает отдельную индивидуальную особенность.

Сравнительно недавно, в 2003 г., ассортимент методов такого ранжирования людей вдоль одной шкалы фазовых различий суточного ритма был расширен Тилем Роннебергом, Аной Вирц-Джастис и Мартой Мерроу (Till Roenneberg, Ana Wirz-Justice, Martha Merrow). Если другие шкалы обычно содержат минимум пять вопросов для получения суммарной оценки утренне-вечернего предпочтения, вопросы этой анкеты нацелены на определение конкретного часа на суточной шкале (Roenneberg et al., 2003). С помощью простой арифметической операции над ответами на вопросы о времени начала или окончания сна в рабочие/учебные и свободные от работы/учебы дни определяется момент времени, соответствующий середине интервала ночного сна в свободные дни, иногда с учетом того, что в свободные дни люди спят дольше (как многие обыватели, авторы анкеты полагают, что это попытка компенсировать накопленный в рабочие дни “недосып”). Также по мнению авторов анкеты такое анкетное измерение хронотипа дает представление о фазе циркадианного ритма, “вовлеченного” биологическими часами в сферу своего влияния (Roenneberg et al., 2004). Главное отличие этого шкалирования от

классического состоит в том, что оно оценивает конкретный результат приспособления цикла сон-бодрствование человека к конкретным условиям временной среды, тогда как все предшествующие анкеты оценивают предрасположенность спать-бодрствовать и достигать максимума активности и работоспособности в определенное время суток при возможности свободного выбора режима дня. В психологии одно противопоставляется другому как состояние и индивидуальная черта.

В психологии также принято различать не только состояние от индивидуальной черты, но еще и проводить различие между такой чертой и способностью. Именно на оценку способности направлена анкета, впервые предложенная в 1979 г. Симоном Фолкардом, Тимоти Монком и Мэри Лоббан (Simon Folkard, Timothy Monk, Mary Lobban, 1979). Ее авторы постулировали несколько измерений хронобиологических различий между людьми, и предположили, что их самооценка позволит определить, имеются ли у человека внутренние – биологические – возможности для приспособления организма к сменному и/или ночному труду (Folkard et al., 1979). Соответственно, такие адаптивные способности циркадианных ритмов человека можно количественно оценить по нескольким шкалам. Факторный анализ структуры анкеты, включавшей 20 вопросов, выявил, что помимо такой общеизвестной индивидуальной характеристики, как утренне-вечернее предпочтение, существуют еще две другие характеристики. Шкалы с вопросами, касающимися этих характеристик, получили названия “жесткость-эластичность” (привычек, связанных со сном) и “вялость-энергичность” (или, иначе, “способность бороться с сонливостью”) (Folkard et al., 1979).

Упоминания о жестко-эластичных и вяло-энергичных типах в последние годы практически не встречаются в литературе, включая работы самого Фолкарда. Однако все еще появляются публикации анкет со шкалами, оценивающими другие, нежели утренне-вечерние различия в характеристиках суточных ритмов. Чаще всего это попытка оценить амплитуду или стабильность этих ритмов (Di Milia et al., 2011; Ogińska, 2011; Randler et al., 2016). Хотя подобного рода анкеты, нацеленные на хронотипирование по нескольким шкалам, уже изначально ориентировались на применение методов психометрии для ана-

лиза их структуры и состава, попытки создать хотя бы одну шкалу для оценки иной, не фазовой индивидуальной характеристики суточного ритма пока не привели к консенсусу относительно ее содержания.

Разработка русскоязычной анкеты для оценки адаптивных возможностей цикла сна-бодрствования включала отбор из гораздо большего списка исходных высказываний (200) (Путилов, 1990). Результаты разработки были использованы для создания модели структуры индивидуальной изменчивости таких возможностей, которая оказалась трехмерной и, с формальной точки зрения, аналогичной структуре личностных черт (Putilov, 2007, 2010, 2016, 2018a). Выявление этой структуры, в частности, позволило предсказать отсутствие в первоначальных вариантах анкеты (Путилов, 1990; Putilov, 2000) одной шкалы, которая была добавлена в окончательный вариант анкеты и затем валидизирована в эксперименте по депривации сна (Putilov, 2007, 2010; Putilov et al., 2017; Verevkin et al., 2008).

Интересная анкета была разработана под руководством Оливера Мэра (Olivier Mairesse). Она содержит 19 вопросов об уровне сонливости в 19 моментов времени, расположенных в интервале непрерывного бодрствования с 8 ч утра до середины следующего дня (Marcoen et al., 2015). Факторный анализ структуры этой анкеты подтвердил предсказание модели структуры индивидуальной изменчивости адаптивных возможностей цикла сна-бодрствования (Putilov, 2016) о возможности выделения на протяжении обычного интервала бодрствования (с утра до ночи) трех сравнительно независимых друг от друга интервалов – утреннего, дневного и вечерно-ночного. На каждом интервале уровень у любого человека может меняться от низкого до высокого. Соответственно, потребовалось расширить классификацию хронотипов до шести, вместо общепринятого деления на утренний и вечерний хронотипы. Было показано, что 95% опрошенных людей способны отнести себя к одному из таких шести типов, объединенных в три оппонирующие друг другу пары: “утренний” и “вечерний” типы (падение или нарастание активности к вечеру), “высокоактивный” и “умеренно активный” типы (стабильно высокий или стабильно низкий уровень активности), “дневной” и “сонливый днем” типы (пик или спад активности в послеобеденное время). Оказалось,

что частота любого из таких типов в популяции превышает 0.05 (Putilov et al., 2021).

Хотя все последние годы число публикаций по хронопсихологической изменчивости стремительно возрастало, в самое ближайшее время следует ожидать еще более стремительного взлета количества таких публикаций, который к тому же будет сопровождаться ростом качества. Это связано с появлением новых и прогрессом появившихся немного ранее перспективных методических подходов, основанных на новых технологиях. Во-первых, появилась возможность легко организовывать крупномасштабные онлайн-опросы с помощью таких платформ, как Google. Информацию о хронотипологических особенностях можно извлекать из данных, поступающих от большого количества людей, просто изучая трафик в таких соцсетях, как Facebook. Во-вторых, появилась возможность получать большое количество данных об индивидуальных хронопсихологических особенностях путем измерения объективных показателей в бытовых условиях. Связано это с тем, что в огромных количествах на рынке появляются приборы для полисомнографии “на дому”, часы (Smartwatch) с функцией мониторинга сна, актиграфы (для мониторинга цикла активность-покой), акселерометры (для мониторинга перемещений человека) и большое количество других устройств (например (Schoedel et al., 2020)). Они позволяют объективно, а не со слов самого человека оценивать его суточную ритмичность (например (Martinez-Nicolas et al., 2019)). Соответственно, такая информация может быть собрана от очень большого количества людей, иногда даже не подозревающих о своем участии в научном исследовании.

5. Примеры интригующих тем хронопсихологических исследований

5.1. Корреляты хронотипа

Как это не парадоксально звучит, заметный рост числа публикаций по хронопсихологической изменчивости в последние годы вовсе не сопровождался столь же заметным ростом числа экспериментальных исследований по этой изменчивости. Подавляющее большинство новых публикаций содержит результаты так называемых кросс-секционных (перекрестных) анкетных исследований и нацелено на поиск связи хронотипа с чем-нибудь еще. Такие исследования не требуют

двух- или многократного, многодневного в них участия одного и того же человека, при таком однократном участии нет нужды находиться в специально оборудованных для изучения сна и биоритмов помещениях и не требуется измерять объективные показатели с помощью дорогостоящих методов и оборудования. Просто несколько сотен человек (часто студентов или пациентов авторов исследования) заполняют пару или более анкет, включая одну из известных анкет для выявления утренних и вечерних (ранних и поздних) типов. По результатам публикуется очередная статья, если не сразу несколько, о половых или возрастных различиях хронотипа и/или о его связи с чем-то еще, что, как правило, оценили с помощью другой (других) анкет.

Даже лапидарно обозреть обнаруженные подобным образом связи в этом обзоре не представляется возможным. Например, между людьми утреннего (раннего) и вечернего (позднего) типов были выявлены и половые, и возрастные различия, была обнаружена связь хронотипа с некоторыми личностными чертами, когнитивными способностями, пищевым поведением, избыточным весом, показателями здоровья, сна и сонливости, сезонностью самочувствия и настроения, депрессией и другими психопатологиями, дурными привычками и аддикциями, сексуальностью, выбором партнера, количеством потомства и т.д. и т.п. Почти всегда обнаруженная связь позволяла утверждать, что “совы”, в который раз, проявили себя не с лучшей стороны, они не заслуживают такой же похвалы, как “жаворонки”.

В качестве примера можно привести работу, удостоенную шнобелевской (иг-нобелевской) премии 2014 г. (она выдается в нескольких номинациях за достижения, которые “заставляют людей сначала расхохотаться, но потом — задуматься”). Премия в номинации “Психология” ушла к Питу Джонасону, Эми Джонс и Минне Лайонс (Peter Jonason, Amy Jones and Minna Lyons) “за накопление доказательств того, что люди, которые поздно ложатся спать, более подвержены самолюбованию, психозам и более склонны к манипулированию, чем те, кто рано встают”. Эти черты характера, которые обнаружили у “сов” чаще, чем у “жаворонков”, именуется в психологической литературе “темной триадой” и включают нарциссизм, психопатию и макиавеллизм (Jonason et al., 2014).

Не будет лишним заметить, что и данное, и большинство других подобного рода “доказательств” связи хронотипа с чем-нибудь еще означают всего лишь корреляцию, а вовсе не причинно-следственную связь. Еще важно заметить, что все эти многочисленные исследования базируются на анкетных оценках, полученных с помощью нескольких известных шкал, дифференцирующих людей на утренний (ранний) и вечерний (поздний) типы (краткий обзор таких результатов можно найти в (Adan et al., 2013; Levandovski et al., 2013)). В силу отсутствия общепризнанного анкетного метода для категоризации людей вдоль других измерений хронобиологической изменчивости, связь этих других измерений с возрастом, полом и множеством самых разных индивидуальных особенностей человека остается малоизученной. Есть основания полагать, что, если бы такие связи исследовались так же интенсивно, как и связи с утренне-вечерними (ранне-поздними) различиями, то число достоверных связей, достойных публикации, оказалось бы не меньшим. По крайней мере, такой вывод можно сделать из попытки оценить степень связи между трехмерными структурами индивидуальной изменчивости в психологии личности (структура личностных черт) и хронопсихологии (структура адаптивных возможностей цикла сон-бодрствование). Оказалось, что оценки индивидуальной вариации в одной области предсказывают до 10% индивидуальной вариации в другой области (Putilov et al., 2013). Наконец, важно заметить, что результаты анкетных исследований могут не полностью воспроизводиться или даже противоречить друг другу из-за того, что разные анкеты оценивают несколько разные утренне-вечерние черты или способности или состояния. В частности, связь хронотипа с какой-либо иной индивидуальной характеристикой оказывается слабой или не выявляется вовсе из-за того, что она свойственна только для одного, например, вечернего компонента утренне-вечернего предпочтения или, наоборот, для его другого, утреннего компонента (Booker et al., 1991; Плюснин, Путилов, 1990; Dorokhov et al., 2018; Putilov, 2018b).

5.2. Эволюционная психология и генетика хронотипологических различий

Заслуживают особого внимания вопросы о том, насколько важны наследственные (гене-

тические) основы индивидуальной хронобиологической изменчивости и о ее эволюционном происхождении. В том, что такая изменчивость была изначально свойственна людям и проявлялась всякий раз в подходящих для этого условиях, можно убедиться из биографий Юлия Цезаря и первых 11 цезарей, составленных Светонием (Путилов, 1997). Поскольку 99% от всего временного промежутка эволюционной истории нашего вида люди оставались охотниками-собираателями и большую часть от этого времени они не покидали Африки, резонно задать вопрос о селективных преимуществах, которые могли иметь “совы” перед “жаворонками” в тех условиях, т.е. неподалеку от экватора, когда, например, темное время суток начинается в 6 ч вечера и заканчивается в 6 ч утра (при том, что, оказавшись в темноте, человек, как известно, становится абсолютно беспомощным). Было выдвинуто несколько объяснений, предполагающих определенные селективные преимущества “сов” (Kanazawa, Perina, 2009; Piffer, 2010; Randler et al., 2012; Jonason et al., 2013; Putilov, 2014b; Samson et al., 2017), эмпирически поддержать которые, как и другие объяснения, развиваемые в рамках эволюционно-психологического подхода к пониманию психологических явлений, представляется сложной задачей.

Некоторые из таких объяснений предполагают связь между вечерним предпочтением и гипотетическим “временным токовищем”, по аналогии с пространственным токовищем, которые известны многим на примере некоторых видов птиц, таких как тетерев (Piffer, 2010; Gunawardane et al., 2011; Putilov, 2014b). В частности, причину возникновения “временного токовища” можно связать с половым разделением труда, до сих пор существующим в любом человеческом обществе (может достигать 100%). Из-за разделения трудовой деятельности в пространстве представители одного пола вряд ли имели возможность оценивать достоинства представителей другого пола (“хорошие гены” в терминологии эволюционных психологов). Например, представители женского пола не могли наблюдать искусство, проявленное представителями мужского пола при охоте на крупную и не очень крупную дичь. “Жаворонкам” такая “профессиональная” деятельность должна была даваться легче, поскольку они осуществляли ее, находясь на пике своей работоспособности (в Африке охота и другие подобные виды

наиболее активной деятельности мужчин традиционных обществ до сих пор чаще всего приурочены к утренним часам и полностью заканчиваются с наступлением полуденного зноя). Существует только один интервал на протяжении суток, когда все работы уже завершены, поскольку солнце уже зашло, но при этом температура воздуха еще близка к пиковой, так что все еще слишком жарко, чтобы можно было быстро уснуть. В этот интервал времени все взрослые, независимо от пола, обычно собираются вместе вокруг костра. Видимо, если бы не появилось такое “временное токовище” у предков современного человека в процессе эволюции, то он вряд ли выработал бы в процессе эволюции целый ряд форм своего видо-специфического поведения, т.е. поведения, свойственного только нашему виду и не свойственного другим видам млекопитающих. Несмотря на накопленную за день усталость, “совам” должна была даваться легче, чем “жаворонкам” демонстрация таких форм видо-специфического поведения, как танцы, игра на музыкальных инструментах, пение, сочинение и декламация стихов, рассказ историй с демонстрацией умения острить, смешить, пародировать и т.д. Половой отбор должен был способствовать возникновению и развитию таких форм поведения, потому что для противоположного пола они могли бы сигнализировать “хорошие гены”, т.е. гены, которые через такое видо-специфическое поведение обнаруживают способность к развитию хороших речевых, когнитивных, двигательных, сенсорных, имитационных и прочих навыков, важных для выживания и репродукции любого человеческого общества. Половой отбор в большей мере мог благоприятствовать тем, кто продемонстрировал такое поведение на пике работоспособности, уже после захода солнца, т.е. “совам”, а не “жаворонкам” (Putilov, 2014b). Впрочем, в наши дни “токовище” не сильно изменилась, поскольку люди по большей части продолжают социализироваться во время отдыха после рабочего/учебного дня, т.е. в основном в вечерние и ранне-ночные часы.

Не исключено, что после исхода из Африки, в ходе дальнейшего расселения человека по территории Евразии в регионах с существенными сезонными изменениями длины дня (фотопериода) отбор стал еще больше благоприятствовать “совам”. Во всяком случае, частота “сов” возрастает, а частота “жа-

воронков” снижается в направлении от экватора к полюсу, как в северном (Randler, Rahafar, 2017), так и в южном полушарии (Leocadio-Miguel et al., 2017). По данным анкетирования, чаще “совами” оказываются жители США, чьи предки переселились из Европы, а не те, чьих предков переселили из экваториальной Африки (Eastman et al., 2016; Malone et al., 2017)). Период циркадианного ритма у первых оказывается длиннее, чем у вторых в различных экспериментальных условиях (Eastman et al., 2012; Eastman et al., 2016, 2017; Paech et al., 2017). Мы проанализировали географическую вариацию в частоте аллелей из 26 наборов генов (в общей сложности 23 тыс. полиморфных вариантов). Генетические подписи широтно-зависимой адаптации были обнаружены в тех полиморфизмах, которые ранее обнаружили связь с хронотипом (Putilov et al., 2018; Putilov et al., 2019). Интересно, что вскоре после “исхода” из Африки один из таких вариантов (аллель С в маркере под названием rs75804782, вблизи гена *ASB1*) был позаимствован от обитавшего тогда севернее родственника человека современного вида – неандертальца. В результате скрещивания между двумя подвидами *Homo sapiens*, у “понабежавших” обнаружена интрогрессия участка генома, принадлежавшего некогда коренному жителю Евразии (Dannemann, Kelso, 2017). Местоположение интрогрессии вблизи одного из трех генов *PER* позволяет предположить, что, вероятнее всего, какой-нибудь фрагмент этого участка вовлечен в регуляцию экспрессии этого гена (Dannemann, Kelso, 2017; Putilov et al., 2019).

Исследования в области генетики поведения свидетельствуют о связи предрасположенности к ночному образу жизни с генетическим компонентом хронобиологических различий (Hur et al., 1998; Hur, 2007; Koskenvuo et al., 2007; Watson et al., 2013). Однако все попытки обнаружить полиморфизмы-маркеры хронотипа привели к тому же результату, что и аналогичные попытки найти генетические маркеры других комплексных количественных черт. Такие черты зависят от огромного числа генетических вариантов. Их формирует полигенный отбор и ключевым свойством адаптации, управляемой таким отбором, являются весьма незначительные сдвиги в частоте аллелей, распределенных по огромному количеству генов и межгенных интервалов (Pritchard, Di Rienzo, 2010)). Поэтому обнаружить такие сдвиги – задача не из

легких (Daub et al., 2013). Практически все гены, экспрессируемые в клетке, могут влиять на функции генов, связанных с основным признаком. Следовательно, большая часть наследственности может быть объяснена воздействием на гены вне основных путей формирования генетической основы этого признака (Boyle et al., 2017).

Исследование генетического базиса хронотипа пока еще заметно отстает от исследований по выявлению генов, ответственных за некоторые другие сложные количественные признаки, и потому оно последовательно, шаг за шагом повторяет все этапы, пройденные наиболее “продвинутыми” молекулярно-генетическими исследованиями. Сначала появились работы, связывающие хронотип с редкой мутацией (например, в одном из “часовых” генов (Toh et al., 2001)). Эффект такой мутации очень сильный, но поскольку она встречается крайне редко, то лишь такой мутацией нельзя объяснить, почему вокруг нас так много других людей оказывается либо “совами”, либо “жаворонками”, не являясь носителями этой редкой мутации или других столь же редких мутаций в “часовых” или каких-либо иных генах. (Не исключено, однако, существование многих и разных, пока неизвестных редких мутаций, рассыпанных по всему геному (Wainshtein et al., 2019)).

Затем начали появляться публикации по какому-то одному из полиморфизмов одного из “часовых” генов. Например, в английской популяции различия по хронотипу обнаружилось у людей с короткой или длинной tandemно повторяющейся нуклеотидной последовательностью (VNTR) в одном из генов *PER* (маркер rs57875989) (Archer et al., 2003). Когда в течение нескольких последующих лет набралось большое количество публикаций результатов проверочных исследований, то выяснилось, что радость была преждевременной. Хотя связь иногда была статически достоверной, но она в том числе могла оказаться противоположной ранее открытой. В подавляющем же большинстве проверочных исследований никакой связи не обнаружилось (Putilov et al., 2019). Примерно такие же результаты были получены и по всем другим хорошо изученным отдельным полиморфизмам в разных “часовых” генах (Dorokhov et al., 2018). Затем, в 2016–2019 гг., были опубликованы четыре статьи по полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) хронотипа (последняя, основанная на самой большой выбор-

ке: (Jones et al., 2019)). Все они использовали данные из биобанка, собираемого в Великобритании от коренных жителей королевства. Целый ряд генетических вариантов, ассоциированных с хронотипом, был назван либо в двух, либо в большей части этих четырех публикаций. Однако по результатам недавно опубликованной работы по GWAS хронотипа, выполненной в финской популяции (Maukonen et al., 2020), ни один из вариантов, найденных в последней из британских работ, не был обнаружен (несмотря на то, что был проверен в общей сложности 7741 ранее ассоциированный генетический вариант).

Поэтому еще не скоро наступит то благодатное время, когда конкретный человек сможет получить оценку своего хронотипа не заполняя анкету, а по результатам подсчета суммы прочитанных в его геноме генетических вариантов.

5.3. Социальный десинхронизм и короткий сон по будням

Ежедневно световой режим слегка корректирует период циркадианного пейсмейкера, и вслед за пейсмейкером все прочие циркадианские ритмы организма “вовлекаются” 24-часовым режимом свет-темнота в сферу его влияния. Освещение перед сном сдвигает фазу пейсмейкера на несколько более позднее время, но затем на следующее утро световое воздействие в конце или после сна компенсирует этот сдвиг. В результате в условиях естественного чередования дня и ночи у подавляющего числа людей циркадианские ритмы практически постоянно остаются 24-часовыми, а не “свободнотекущими” (Roenneberg et al., 2003). Когда человек днем проводит много времени вне помещений, где уровень освещения превышает 2.5–100 тыс. люкс, а потом вечером пользуется слабым искусственным освещением перед сном (примерно 100 люкс), это практически не нарушает 24-часовую периодичность его физиологических и гормональных функций. Однако многие проводят весь день в помещениях при освещении, редко превышающем 500 люкс. Они вечером пользуются перед сном все тем же искусственным освещением слабой интенсивности, а утром долго спят в затемненном помещении (если глаза закрыты, то, естественно, и света через них поступает меньше). Хронобиология позволяет предсказать, что их биологические часы будут показывать иное время, не-

жели часы того человека, который не изолирует себя на весь день в помещении. По сути дела, их режим освещения аномален, а потому нередко вызывает запаздывающий сдвиг фазы пейсмейкера вечером из-за слабого контраста между тусклым дневным и тусклым же вечерним освещением, но затем полноценной компенсации утренним опережающим сдвигом уже не происходит из-за слабого и запоздалого утреннего освещения. В лучшем случае, как показывают опросы, результатом жизни при таком по сути дела неестественном освещении оказывается запаздывание фазы сна, очевидное у обитателей крупных городов (Roenneberg et al., 2007). Причем, чем меньше дневное освещение за счет длительного пребывания в помещении, тем сильнее такое запаздывание.

В худшем же случае фаза и период циркадианных ритмов будут демонстрировать “свободное течение”. Поскольку у большинства людей собственный период циркадианных часов несколько длиннее 24 ч, то, как правило, фаза этих “детей подземелья” и “каменных джунглей” дрейфует изо дня в день в сторону запаздывания. Подобного рода явления, когда фазы одних циркадианных ритмов организма сдвигаются относительно фаз других ритмов, получило в англоязычной литературе название “jet lag” (“реактивное отставание”). По предложению Бориса Сергеевича Алякринского (1911–1990), термин переводится на русский словом “десинхроноз” (Алякринский, 1973, 1983). Понятие “jet lag” появилось в англоязычной литературе на заре реактивной авиации в связи с попыткой объяснить неприятные для жизнедеятельности человека последствия перелетов через несколько часовых поясов. Хотя пейсмейкер способен сразу же сдвинуть свою фазу и правильно показывать время нового часового пояса, многие прочие часы организма не в силах поспеть за таким стремительным сдвигом. В результате того, что разные периодические процессы с разной скоростью подстраиваются под новое время (одни быстро, а другим требуется более месяца), часы на периферии все это время “тикают” вразнобой. Так что, по крайней мере, одну неделю после перелета, особенно в восточном направлении, человек испытывает проблемы с подстройкой работы организма под местное время (Baron, Reid, 2014). Это состояние ныне диагностируется как заболевание (Cingi et al., 2018), и были разработаны рекомендации по

смягчению его симптомов и ускорению подстройки под новый световой режим (Матюхин и др., 1983; Bin et al., 2019).

В случае перелета в другой часовой пояс десинхроноз возникает как временное явление, а вот посменная работа, а часто и ночная работа связаны с постоянным, регулярно обостряющимся десинхронозом. Ведь внешний световой режим и некоторые социальные указатели времени (жизнь домашних, шум в многоквартирном доме и на улице) остаются прежними, а время работы вступает во временный или постоянный конфликт с ними на протяжении рабочей недели (Saksvik et al., 2011; Voivin, Boudreau, 2014). Именно практическая задача предотвращения такого рода хронических нарушений циркадианных ритмов организма, которые, также как и классический десинхроноз, считаются заболеванием (Drake et al., 2004), была одним из лейтмотивов упомянутых выше первых исследований и рекомендаций в области оптимизации работоспособности. Поскольку диагноз был поставлен, современные исследования десинхронозов можно теперь отнести уже к сфере хрономедицинского направления хронобиологических исследований.

Сравнительно недавно, в 2006 г., Wittmann и соавт. ввели в научный обиход новый термин, “социальный десинхроноз” (social jet-lag). В литературе последних лет он упоминается гораздо чаще, чем десинхроноз в его изначальном значении. Этим термином был определен конфликт между социальными и биологическими часами, возникающий из-за общей практики сдвига времени начала рабочего или учебного дня в ранние утренние часы (Wittmann et al., 2006). Постулируется стабильность в течение недели фазы пейсмейкера, подчиненного естественному световому режиму на протяжении всей недели, и сдвиг относительно его фазы сна, которая – если измерять ее по середине времени сна – смещается взад-вперед в выходные-будние дни (Wittmann et al., 2006; Roenneberg et al., 2007). Начиная с момента ее появления, концепция социального десинхроноза, в отличие от классической концепции десинхроноза, остается довольно спекулятивной идеей. Даже авторы концепции были вынуждены недавно признать ее серьезные недостатки, но только частично и в весьма туманных выражениях (Roenneberg et al., 2019). Более того, авторы этой статьи (Roenneberg et al., 2019) сами упомянули несколько публикаций (в

частности, (Burgess, Eastman, 2006)), в которых было показано, что во время выходных фаза циркадианного пейсмейкера остается синфазной фазе сна. Эти факты никак не согласуются с постулируемой авторами концепции идеей стабильности циркадианной фазы на протяжении всей недели и еженедельных сдвигов фазы сна взад-вперед в выходные-будние дни. Более того, в диссертации одного из авторов статьи задержка фазы пейсмейкера в выходные была обнаружена у молодых людей с поздним временем сна, тогда как у молодых людей с ранней фазой сна фаза пейсмейкера оставалась неизменной (Zerbini, 2017), т.е. у них наблюдался “обычный”, а не социальный десинхроноз. Наконец, ни один из симптомов “обычного” десинхроноза не наблюдается при социальном десинхронозе (Tavares et al., 2020) и негативные эффекты социального десинхроноза на организм остаются недостаточно документированными (Beauvalet et al., 2017; Vetter, 2018).

Поскольку в огромном числе публикаций можно найти данные о времени суток, когда участники исследования ложились спать и вставали в будни и на выходных, данные по сотням выборок были симулированы с помощью упомянутой выше модели ритмостата. Симуляция не обнаружила никаких признаков ни обычного, ни социального десинхроноза в подавляющем большинстве выборок (Putilov, Verevkin, 2018; Putilov et al., 2020b). Оказалось, что то, что было названо социальным десинхронозом — это просто потеря сна в будние дни, которую можно, используя модель, рассчитать для каждой из таких выборок и в перспективе для каждого отдельного человека (Putilov et al., 2020a; Putilov et al., 2020b). Хотя в будний день время отхода ко сну сдвигается на более раннее время из-за раннего пробуждения в такой день, модель предсказывает, что из-за модулирующего влияния циркадианного пейсмейкера на процесс снижения “давления” сна сон в такой будний день, если его не прерывать на следующий день, спонтанно закончится в то же самое время, что и на выходных. Получается, что потеря сна в будни очень велика из-за его ожидаемой большей продолжительности, чем в выходные дни. Более того, в эти выходные люди вовсе не отсыпаются, а просто спят именно столько часов, сколько им “велит” спать в это время суток их собственный ритмостат (Putilov et al., 2020b).

Симуляции подтвердили, что особенно велики потери сна у старших школьников. Им приходится начинать занятия в то же самое время, что и остальным школьникам, а фаза их сна в этом возрасте значительно смещается на поздние часы как по отношению к фазе у младших школьников, так и по отношению к фазе у людей старшего возраста (Putilov, Verevkin, 2018). Например, при расчетах по данным о времени сна школьников, проживавших на Русском Севере в десятые годы нашего века, опубликованных Михаилом Фёдоровичем Борисенковым и соавт. (Borisenkov et al., 2016), обнаружилось, что потери сна составляют до трети от той его продолжительности, которая наблюдалась бы в случае их самостоятельного пробуждения в будний день (Putilov et al., 2020a). Так что не десинхроноз, а потеря сна является причиной того явления, которое было названо американскими исследователями этой хронопсихологической проблемы “эпидемией депривации сна среди подростков” (Carskadon, 2011; Crowley et al., 2014).

6. Заключение: нерешенные и дискуссионные проблемы

Хотя в последние десятилетия количество исследований хронопсихологической направленности из года в год возрастает, многие проблемы остаются нерешенными десятилетиями. Есть также проблемы, которые лишь ожидают их четкой формулировки, т.е. для подавляющего большинства исследователей, работающих в этом направлении, они остаются неосознанными. Наконец, некоторые проблемы, хоть и были кем-то когда-то сформулированы, попросту игнорируются этим большинством. Несколько примеров нерешенных и дискуссионных проблем приведено ниже, без ссылок на литературные источники, исключительно для того, чтобы обозначить их и дать некоторое общее представление об их характере, остроте и актуальности.

До сих пор остается лишь надеяться на то, что хронопсихология когда-нибудь достигнет того порога, за которым откроются перспективы достижения консенсуса относительно методики измерения индивидуальных хронопсихологических различий. В частности, на данный момент в области анкетных исследований нет общепризнанного представления о том, какими опросниками лучше всего оце-

нивать утренне-вечерние (ранне-поздние) различия, с использованием какого количества — одной или нескольких (например, утренней и вечерней) — шкал, и т.д. Тем более, нет пока больших надежд на достижение консенсуса по поводу того, сколько существует измерений хронобиологической изменчивости, как их интерпретировать и какие шкалы нужно выбрать из уже предложенных или сколько новых шкал нужно сконструировать для получения надежных анкетных оценок по каждому из измерений.

Вряд ли кто-нибудь усомнится в том, что именно психофизиологические и генетические особенности людей составляют биологические основы оцениваемых с помощью анкет различий между ними в приспособительных возможностях, поведении и привычках, связанных с цикличностью сна-бодрствования. Тем не менее главной нерешенной проблемой хронопсихологического тестирования остается отсутствие общепризнанных объективных (психофизиологических и генетических) маркеров хронопсихологической изменчивости. Иными словами, не удалось доказать, что выявляемые с помощью анкет различия можно напрямую связать с какими-либо различиями в объективных показателях, которые измеряются на молекулярном уровне или в хронобиологических и сомнологических экспериментах. Например, фазы физиологических и гормональных ритмов, фаза объективно оцененной склонности погрузиться в сон, полисомнографически оцененное время начала или окончания сна и т.д. обычно указывают на всего лишь 2–3-часовую разницу между людьми утреннего и вечернего типов, тогда как разница в их пиках работоспособности или в пиках субъективной оценки суточной динамики сонливости составляет не менее 9 ч. Поэтому такие значительные различия между пиками у этих двух хронотипов не соответствуют сравнительно небольшому, хоть и достоверному, различию пиков на кривых перечисленных объективных показателей. Хотя возможность выявить примерно такую же значительную (9–12-часовую) разницу была продемонстрирована на примере объективных (ЭЭГ) показателей вариации текущего уровня сонливости, такие показатели пока широко не применяются в хронотипологических исследованиях.

В настоящее время практически никто из исследователей не озабочен проблемой объ-

яснения механизмов, ответственных за иногда весьма разительное несоответствие между субъективными и объективными оценками хронобиологических и сомнологических различий. Даже в тех случаях, когда такое несоответствие было замечено и объяснено на уровне гипотезы, называются самые разные его причины, часто взаимоисключающие, от чисто психологических до исключительно биологических. В частности, пока нет общепринятого подхода к объяснению половых и возрастных различий в субъективных и объективных оценках качества сна и уровня сонливости. Не вызывает сомнений тот факт, что объективные (полисомнографические) характеристики сна, который люди среднего возраста оценивают как прекрасный, соответствует тем же самым характеристикам, что наблюдаются при его расстройствах в молодом возрасте. Если объективные характеристики сна женщин свидетельствуют о том, что их сон явно качественнее мужского, их субъективные оценки своего сна свидетельствуют об обратном.

Технические новинки, входящие в настоящее время в обиход хронопсихологических исследований, открыли возможность проводить менее дорогостоящие и трудоемкие (так называемые полевые) исследования в больших количествах и с привлечением большого числа людей. Они гарантируют качественное ускорение развития хронопсихологии в ближайшем десятилетии. Оно позволит быстрее и масштабнее решать практические задачи, например по разработке и внедрению теоретически обоснованных, персонализированных подходов к предотвращению и коррекции нарушений биоритмов и сна и к улучшению режима дня и уровня работоспособности.

В заключение автор выражает свою глубокую признательность двум коллегам из группы математического моделирования биомедицинских систем ФИЦ ФТМ (Новосибирск), соавторам целого ряда упомянутых в этом очерке публикаций, Ольге Георгиевне Донской и к.б.н. Евгению Георгиевичу Веревкину.

Работа над этим обзором получила поддержку РФФИ: грант № 20-113-50005 (“Камо грядеши, хронопсихология?”) по конкурсу “Экспансия”.

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number 20-113-50005 (Quō vādis, chronopsychology?).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алякринский Б.С.* Десинхроноз компонент общего адаптационного синдрома. В кн.: Стресс и его патогенетические механизмы. Б.С. Алякринский (ред.). Кишинёв: Штиинца, 1973. С. 9–11.
- Алякринский Б.С.* Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе. Проблемы космической биологии. Т. 46. М.: Наука, 1983. 248 с.
- Арсеньев Г.Н., Ткаченко О.Н., Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б.* Прогнозирование моментов критического снижения уровня бодрствования по показателям зрительно-моторной координации. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014. 64 (1): 64–76.
- Базанова О.М.* Вариабельность и воспроизводимость индивидуальной частоты альфа-ритма ЭЭГ в зависимости от экспериментальных условий. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2011. 61 (1): 102–111.
- Биологические ритмы. Ю. Ашофф (ред.). М.: Мир, 1984.
- Биологические часы. С.Э. Шноль (Пер. с англ., ред.). М.: Мир, 1964.
- Блехман И.И.* Синхронизация в природе и технике. М.: Наука, 1981.
- Дорохов В.Б.* Сомнология и безопасность профессиональной деятельности. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. 63 (1): 33–33.
- Дубров А.П.* Лунные ритмы у человека (Краткий очерк по селеномедицине). М.: Медицина, 1990. 60 с.
- Ковальзон В.М.* Мозг и сон: от нейронов – к молекулам. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. 63 (1): 48–60.
- Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д.* Устойчивость паттернов ЭЭГ человека в различных задачах: проблема аутентификации личности. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. 70 (1): 40–49.
- Матюхин В.А., Путилов А.А., Ежов С.Н.* Рекомендации по прогнозированию и профилактике десинхронозов (хронофизиологические аспекты географических перемещений). Новосибирск, 1983. 51 с.
- Плюснин Ю.М., Путилов А.А.* Биоритмологические корреляты личностных черт. Психологич. ж. 1990. 11 (6): 47–50.
- Путилов А.А.* Системообразующая функция синхронизации в живой природе. Новосибирск: Наука, 1987. 145 с.
- Путилов А.А.* Текст анкеты для самооценки индивидуальных особенностей цикла сон-бодрствование. Бюлл. Сиб. от-ния АМН СССР. 1990, 1: 22–25.
- Путилов А.А.* Собы, жаворонки и другие: о наших внутренних часах и о том, как они влияют на здоровье и характер. Новосибирск: Изд-во Новосибир. ун-та; М.: Совершенство, 1997. 264 с.
- Путилов А.А.* Очерк истории и современного состояния экспериментальных исследований биоритмов: от наблюдений за движением листьев до экспериментов по принуждению к десинхронизации. В: Сборник научно-популярных статей и фотоматериалов, РФФИ, 2016, с. 187–219.
http://www.rfbr.ru/rffi/ru/popular_science_articles/o_1959340#1
- Путилов А.А.* По физиологии и медицине – Дж. Холл, М. Росбаш и М. Янг (лауреаты Нобелевской премии 2017 г.). Природа. 2018. 1 (1229): 81–88.
- Путилов А.А.* Методы самооценки хронобиологических различий. В кн.: Хронобиология и хрономедицина. С.М. Чибисов, С.И. Рапопорт, М.Л. Благонравов (ред.). М.: РУДН, 2018, с. 369–400.
- Путилов А.А.* Хронобиология и сон. В кн.: Сомнология и медицина сна: Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.Г. Полуэктов (ред.), 2-е изд. М.: ООО “Медконгресс”, 2020, с. 235–265.
- Achermann P., Borbély A.A.* Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process. Biol Cybern. 1994. 71 (2): 115–21.
- Adan A., Archer S.N., Hidalgo M.P., Di Milia L., Natale V., Randler C.* Circadian typology: a comprehensive review. Chronobiol. Int. 2012. 299: 1153–1175.
- Aeschbach D., Borbély A.A.* All-night dynamics of the human sleep EEG. J. Sleep Res. 1993. 2: 70–81.
- Akerstedt T., Folkard S.* The three-process model of alertness and its extension to performance, sleep latency, and sleep length. Chronobiol. Int. 1997. 14: 115–123.
- Åkerstedt T., Torsvall L.* Shift work: shift-dependent well-being and individual differences. Ergonomics 1981. 24 (4): 265–273.
- Aschoff J.* (Ed.). Biological Rhythms (Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 4). Plenum: New York, 1981.
- Aschoff J.* Circadian rhythms in man. Science. 1965. 148 (3676): 1427–32.
- Aschoff J., Gerecke U., Wever R.* Desynchronization of human circadian rhythms. Jpn. J. Physiol. 1967. 17 (4): 450–457.
- Aschoff J., von Goetz C.* Masking of circadian activity rhythms in hamsters by darkness. J. Comp. Physiol A. 1988. 162 (4): 559–562.
- Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W.* Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. Nature 1984. 312: 752–754.
- Baron K.G., Reid K.J.* Circadian misalignment and health. Int. Rev. Psychiatry 2014. 26: 139–154.
- Bhatti P., Mirick D.K., Davis S.* The impact of chronotype on melatonin levels among shift workers. Occup. Environ. Med. 2014. 71 (3): 195–200.

- Beauvalet J.C., Quiles C.L., de Oliveira M.A.B., Ilgenfritz C.A., Hidalgo M.P., Tonon A.C.* Social jetlag in health and behavioral research: a systematic review. *Chrono Physiol. Ther.* 2017. 7: 19–31.
- Bin Y.S., Postnova S., Cistulli P.A.* What works for jetlag? A systematic review of non-pharmacological interventions. *Sleep Med. Rev.* 2019. 43: 47–59.
- Bohle P., Tilley A.J., Brown S.* Psychometric evaluation of the Early/Late Preference Scale. *Ergonomics* 2001. 44: 887–900.
- Boivin D.B., Boudreau P.* Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol. Biol. (Paris)* 2014. 62 (5): 292–301.
- Booker J.M., Hellekson C.J., Putilov A.A., Danilenko K.V.* Seasonal depression and sleep disturbances in Alaska and Siberia: a pilot study. *Arctic Med. Res.* 1991. 50 (Suppl. 5): 281–284.
- Borbély A.A.* A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiol.* 1982. 1: 195–204.
- Borbély A.A., Baumann F., Brandeis D., Strauch I., Lehmann D.* Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1981. 51: 483–493.
- Borisenkov M.F., Tserne T.A., Panev A.S., Petrova N.B., Timonin V.D., Kolomeichuk S.N., Vinogradova I.A., Kovyazina M.S., Kosova A.L., Kasyanova O.N.* Seven-year survey of sleep timing in Russian children and adolescents: chronic 1-h forward transition of social clock is associated with increased social jetlag and winter pattern of mood seasonality. *Biol. Rhythm Res.* 2016. 48: 3–12.
- Boutrel B., Koob G.F.* What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wake-promoting medications. *Sleep* 2004. 27: 1181–1194.
- Breithaupt H., Hildebrandt G., Dohre D., Josch R., Sieber U., Werner M.* Tolerance to shift of sleep, as related to the individual's circadian phase position. *Ergonomics* 1978. 21: 767–774.
- Burgess H.J., Eastman C.I.* A late wake time phase delays the human dimlight melatonin rhythm. *Neurosci. Lett.* 2006. 395, 191–195.
- Chang A.M., Scheer F.A., Czeisler C.A.* The human circadian system adapts to prior photic history. *J. Physiol.* 2011. 589 (Pt 5): 1095–102.
- Carskadon M.A.* Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2011. 58: 637–647.
- Chua E.C., Yeo S.C., Lee I.T., Tan L.C., Lau P., Tan S.S., Ho Mien I., Gooley J.J.* Individual differences in physiologic measures are stable across repeated exposures to total sleep deprivation. *Physiol. Rep.* 2014. 2 (9): e12129.
- Cingi C., Emre I.E., Muluk N.B.* Jetlag related sleep problems and their management: a review. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2018. 24: 59–64.
- Comas M., Beersma D.G., Spoelstra K., Daan S.* Circadian response reduction in light and response restoration in darkness: a “skeleton” light pulse PRC study in mice (*Mus musculus*). *J. Biol. Rhythms* 2007. 22 (5): 432–444.
- Costa G., Lievore F., Casaletti G., Gaffuri E., Folkard S.* Circadian characteristics influencing interindividual differences in tolerance and adjustment to shiftwork. *Ergonomics* 1989. 32: 373–385.
- Crowley S.J., Van Reen E., LeBourgeois M.K., Acebo C., Tarokh L., Seifer R., Barker D.H., Carskadon M.A.* A longitudinal assessment of sleep timing, circadian phase, and phase angle of entrainment across human adolescence. *PLoS One* 2014. 9 (11): e112199.
- Crumbley C., Wang Y., Kojetin D.J., Burris T.P.* Characterization of the core mammalian clock component, NPAS2, as a REV-ERBalpha/RORalpha target gene. *J. Biol. Chem.* 2010. 285 (46): 35386–35392.
- Czeisler C.A., Brown E.N., Ronda J.M., Kronauer R.E., Richardson G.S., Freitag W.O.* A clinical method to assess the endogenous circadian phase (ECP) of the deep circadian oscillator in man. *Sleep Res.* 1985. 14: 295.
- Czeisler C.A., Duffy J.F., Shanahan T.L., Brown E.N., Mitchell J.F., Rimmer D.W., Ronda J.M., Silva E.J., Allan J.S., Emens J.S., Dijk D.J., Kronauer R.E.* Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999. 284 (5423): 2177–2181.
- Daan S.* The Colin S. Pittendrigh Lecture. Colin Pittendrigh, Jürgen Aschoff, and the natural entrainment of circadian systems. *J. Biol. Rhythms.* 2000. 15 (3): 195–207.
- Daan S., Beersma D.G.M., Borbély A.A.* Timing of human sleep: Recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 1984; 246: R161–R178.
- Danilenko K.V., Cajochen C., Wirz-Justice A.* Is sleep per se a zeitgeber in humans? *J. Biol. Rhythms.* 2003. 18 (2): 170–178.
- Dannemann M., Kelso J.* The contribution of Neanderthals to phenotypic variation in modern humans. *Am. J. Hum. Genet.* 2017. 101: 578–589.
- Daub J.T., Hofer T., Cutivet E., Dupanloup I., Quintana-Murci L., Robinson-Rechavi M., Excoffier L.* Evidence for polygenic adaptation to pathogens in the human genome. *Mol. Biol. Evol.* 2013. 30 (7): 1544–1558.
- Dennis L.E., Wohl R.J., Selame L.A., Goel N.* Healthy adults display long-term trait-like neurobehavioral resilience and vulnerability to sleep loss. *Sci. Rep.* 2017. 7 (1): 14889.
- Dijk D.J., Beersma D.G.M., Daan S.* EEG power density during nap sleep: reflection of an hourglass measuring the duration of prior wakefulness. *J. Biol. Rhythms* 1987. 2: 207–219.
- Dijk D.J., Brunner D.P., Borbély A.A.* Time course of EEG power density during long sleep in humans. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 1990. 258: R650–R661.
- Dijk D.J., Czeisler C.A.* Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic

- slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J. Neurosci.* 1995. 15: 3526–3538.
- Dijk D.J., Duffy J.F., Czeisler C.A.* Circadian and sleep/wake dependent aspects of subjective alertness and cognitive performance. *J. Sleep Res.* 1992. 1: 112–7.
- Di Milia L., Folkard S., Hill J., Walker C. Jr.* A psychometric assessment of the Circadian Amplitude and Phase Scale. *Chronobiol. Int.* 2011. 28: 81–87.
- Di Milia L., Adan A., Natale V., Randler C.* Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiol. Int.* 2013. 30: 1261–1271.
- Dinges D.F.* An overview of sleepiness and accidents. *J. Sleep Res.* 1995. 4 (Suppl. 2): 4–14.
- Dorokhov V.B., Puchkova A.N., Taranov A.O., Slominsky P.A., Tupitsina A.V., Vavilin V.A., Ivanov I.D., Nechunaev V.V., Kolomeichuk S.N., Morozov A.V., Budkevich E.V., Budkevich R.O., Dementrienko V.V., Sveshnikov D.S., Donskaya O.G., Putilov A.A.* An hour in the morning is worth two in the evening: association of morning component of morningness-eveningness with single nucleotide polymorphisms in circadian clock genes. *Biol. Rhythm Res.*, 2018. 49 (4): 622–642.
- Drake C.L., Roehrs T., Richardson G., Walsh J.K., Roth T.* Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep* 2004. 27 (8): 1453–1462.
- Eastman C.I., Molina T.A., Dziepak M.E., Smith M.R.* Blacks (African Americans) have shorter free-running circadian periods than whites (Caucasian Americans). *Chronobiol. Int.* 2012. 29: 1072–1077.
- Eastman C.I., Tomaka V.A., Crowley S.J.* Circadian rhythms of European and African-Americans after a large delay of sleep as in jet lag and night work. *Sci. Rep.* 2016. 6: 36716.
- Eastman C.I., Tomaka V.A., Crowley S.J.* Sex and ancestry determine the free-running circadian period. *J. Sleep Res.* 2017. 26 (5): 547–550.
- Edgar D.M., Dement W.C., Fuller C.A.* Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J. Neurosci.* 1993. 13: 1065–1079.
- Englund C.E.* Human chronopsychology: an autorhythmometric study of circadian periodicity in learning, mood and task performance. Dissertation, U.S. International University, San Diego (Calif), 1979.
- Finelli L.A., Baumann H., Borbely A.A., Achermann P.* Dual electroencephalogram markers of human sleep homeostasis: correlation between theta activity in waking and slow-wave activity in sleep. *Neurosci.* 2000; 101: 523–529.
- Folkard S.* Chronopsychology: implications for education. *Chronobiologia* 1977. 4: III.
- Folkard S., Hume K.I., Minors D.S., Waterhouse J.M., Watson F.L.* Independence of the circadian rhythm in alertness from the sleep/wake cycle. *Nature* 1985. 313 (6004): 678–679.
- Folkard S., Monk T.H.* Chronopsychology: circadian rhythms and human performance. In: Attention and performance. *Gale A, Edwards JA* (eds). Academic, New York, 1983, pp. 57–78.
- Fulcher B.D., Phillips A.J., Postnova S., Robinson P.A.* A physiologically based model of orexinergic stabilization of sleep and wake. *PLoS One.* 2014. 9 (3): e91982.
- Furr R.M., Bacharach V.* Psychometrics: an introduction. 3rd ed. New York: SAGE Publication, 2017.
- Goodwin B.* Oscillatory behavior in enzymatic control processes. *Adv. Enzym. Regul.* 1965. 3: 425–428.
- Gunawardane K.G.C., Custance D.M., Piffer D.* Evidence of sexual selection for evening orientation in human males: a cross cultural study in Italy and Sri Lanka, *IBC* 2011. 3 (13): 1–8.
- Halberg F.* Chronobiology. *Ann. Rev. Physiol.* 1969. 31: 675–725.
- Halberg F.* More on educative chronobiology, health and the computer. *Int. J. Chronobiol.* 1974; 2 (1): 87–105.
- Halberg F., Stephens A.N.* Susceptibility to ouabain and physiologic circadian periodicity. *Proc. Minnesota Acad. Sci.* 1959. 27: 139–143.
- Hardin P.E., Hall J.C., Rosbash M.* Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* 1990. 343 (6258): 536–540.
- Härmä M., Ilmarinen J., Knauth P.* Physical fitness and other individual factors relating to the shift-work tolerance of women. *Chronobiol. Int.* 1988. 54: 417–424.
- Horne J.A., Östberg O.* A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* 1976. 4: 97–110.
- Horne J., Östberg O.* Individual differences in human circadian rhythms. *Biol. Psychol.* 1977. 5 (3): 179–190.
- Hur Y.-M.* Stability of genetic influence on morningness-eveningness: a cross-sectional examination of South Korean twins from preadolescence to young adulthood. *J. Sleep Res.* 2007. 16: 17–23.
- Hur Y.M., Bouchard T.J., Jr, Lykken D.T.* Genetic and environmental influence on morningness-eveningness. *Pers. Individ. Diff.* 1998. 25: 917–925.
- Jewett M.E., Kronauer R.E.* Interactive mathematical models of subjective alertness and cognitive throughput in humans. *J. Biol. Rhythms* 1999. 14 (6): 588–597.
- Johnson M.P., Duffy J.F., Dijk D.J., Ronda J.M., Dyal C.M., Czeisler C.A.* Short-term memory, alertness and performance: a reappraisal of their relationship to body temperature. *J. Sleep Res.* 1992. 1: 24–29.
- Jonason P.K., Jones A., Lyons M.* Creatures of the night: Chronotypes and the Dark Triad traits. *Person. Individ. Diff.* 2013. 55: 538–541.

- Kanazawa S., Perina K.* Why night owls are more intelligent. *Person. Individ. Diff.* 2009. 47: 685–690.
- Kerkhof G.A.* Inter-individual differences in the human circadian system: A review. *Biol. Psychology* 1985. 20: 83–112.
- Kleitman N.* Sleep and wakefulness (2nd edition, 1939 – 1st edition). Chicago: The University of Chicago Press, 1962.
- Konopka R.J., Benzer S.* Clock Mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1971. 68 (9): 2112–2116.
- Koskenvuo M., Hublin C., Partinen M., Heikkilä K., Kaprio J.* Heritability of diurnal type: a nationwide study of 8753 adult twin pairs. *J. Sleep Res.* 2007. 16: 156–162.
- Larsen R.L.* Individual differences in circadian activity rhythm and personality. *Person. Individ. Diff.* 1985. 6: 305–311.
- Lazar A.S., Lazar Z.I., Dijk D.J.* Circadian regulation of slow waves in human sleep: Topographical aspects. *Neuroimage* 2015. 116: 123–134.
- Leger D.* The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission of Sleep Disorders Research. *Sleep* 1994. 17: 84–93.
- Leocadio-Miguel M.A., Louzada F.M., Duarte L.L., Areas R.P., Alam M., Freire M.V., Fontenele-Araujo J., Menna-Barreto L., Pedrazzoli M.* Latitudinal cline of chronotype. *Sci. Rep.* 2017. 7 (1): 5437.
- Leproult R., Colecchia E.F., Berardi A.M., Stickgold R., Kosslyn S.M., Van Cauter E.* Individual differences in subjective and objective alertness during sleep deprivation are stable and unrelated. *Am. J. Physiol. Regulat. Integrat. Comp. Physiol.* 2003. 284: R280–R290.
- Leung L., Grundy A., Siemiatycki J., Arseneau J., Gilbert L., Gotlieb W.H., Provencher D.M., Aronson K.J., Koushik A.* Shift work patterns, chronotype, and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2019/ 28 (5): 987–995.
- Levandovski R., Sasso E., Hidalgo M.P.* Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiat. Psychoth.* 2013. 35: 3–11.
- Lorenzo I., Ramos J., Arce C., Guevara M.A., Corsi-Cabrera M.* Effect of total sleep deprivation on reaction time and waking EEG activity in man. *Sleep* 1995. 18: 346–354.
- Magnus K.* Schwingungen: Eine Einführung in die theoretische Behandlung von Schwingungsproblemen. BG Teubner Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 1976.
- Malone S.K., Patterson F., Lozano A., Hanlon A.* Differences in morning-evening type and sleep duration between Black and White adults: results from a propensity-matched UK Biobank sample. *Chronobiol. Int.* 2017. 34: 740–752.
- Marcoen N., Vandekerckhove M., Neu D., Pattyn N., Mairesse O.* Individual differences in subjective circadian flexibility. *Chronobiol. Int.* 2015. 32: 1246–1253.
- Martinez-Nicolas A., Martinez-Madrid M.J., Almada-Pagan P.F., Bonmati-Carrion M.-A., Madrid J.A., Rol M.A.* Assessing chronotypes by ambulatory circadian monitoring. *Front. Physiol.* 2019. 10: 1396.
- Matousek M., Petersen I.A.* A method for assessing alertness fluctuations in vigilance and the EEG spectrum. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1983. 55: 108–113.
- Maukonen M., Havulinna A.S., Männistö S., Kanerva N., Salomaa V., Partonen T.* Genetic associations of chronotype in the Finnish general population. *J. Biol. Rhythms* 2020. 35 (5): 501–511.
- Mitler M.M., Carskadon M.A., Czeisler C.A., Dement W.C., Dinges D.F., Graeber R.C.* Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. *Sleep* 1988. 11: 100–109.
- Monk T.H., Kupfer, D.J.* Which aspects of morningness-eveningness change with age? *J. Biol. Rhythm* 2007. 22: 278–280.
- Moog R., Hildebrandt G.* Adaptation to shift work – experimental approaches with reduced masking effects. *Chronobiol. Int.* 1989. 6: 65–75.
- Moore R.Y., Eichler V.B.* Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 1972. 42 (1): 201–206.
- Naitoh P.* Chronopsychological approach for optimizing human performance. In: F.M. Brown, R.C. Graeber (Eds.), *Rhythmic Aspects of Behavior*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1982, pp. 41–104.
- Neubauer A.C.* Psychometric comparison of two circadian rhythm questionnaires and their relationship with personality. *Person. Individ. Diff.* 1992. 13: 125–131.
- Ogińska H.* Can you feel the rhythm? A short questionnaire to describe two dimensions of chronotype. *Person. Individ. Diff.* 2011. 50: 1039–1043.
- Oken B.S., Salinsky M.* Alertness and attention: basic science and electrophysiologic correlates. *J. Clin Neurophysiol.* 1992. 9: 480–494.
- Paech G.M., Crowley S.J., Fogg L.F., Eastman C.I.* Advancing the sleep/wake schedule impacts the sleep of African-Americans more than European-Americans. *PLoS One* 2017. 12 (10): e0186887.
- Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S.* Molecular architecture of the mammalian circadian clock. *Trends Cell. Biol.* 2014. 24: 90–99.
- Perlis M.L., Kehr E.L., Smith M.T., Andrews P.J., Orff H., Giles D.E.* Temporal and stagewise distribution of high frequency activity in patients with primary and secondary insomnia and in good sleeper control. *J. Sleep Res.* 2001. 10: 93–104.
- Piffer D.* Sleep patterns and sexual selection: an evolutionary approach. *Mankind Q.* 2010. 50 (4): 361–375.
- Pittendrigh C.S.* On temporal organization in living systems. *Harvey Lect.* 1960-1961. 56: 93–125.

- Pittendrigh C.S.* (Ed.). *Biological Clocks: Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*. Biological Lab., Long Island Biological Ass., 1961.
- Pittendrigh C., Daan S.* The entrainment of circadian pacemakers in nocturnal rodents. IV. Entrainment: pacemaker as clock. *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 1976. 106: R291–R331.
- Pritchard J.K., Di Rienzo A.* Adaptation – not by sweeps alone. *Nat. Rev. Genet.* 2010. 11: 665–667.
- Putilov A.A.* The timing of sleep modelling: circadian modulation of the homeostatic process. *Biol. Rhythm Res.* 1995. 26: 1–19.
- Putilov A.A.* Association of the circadian phase with two morningness-eveningness scales of an enlarged version of the sleep-wake pattern assessment questionnaire. *Arbeitswissbetriebl. Praxis* 2000. 17: 317–322.
- Putilov A.A.* Introduction of the tetra-circumplex criterion for comparison of the actual and theoretical structures of the sleep-wake adaptability. *Biol. Rhythm Res.* 2007. 38: 65–84.
- Putilov A.A.* *Geometry of Individual Variation in Personality and Sleep-Wake Adaptability*. New York: Nova Science Pub. Inc. 2010. 262 p.
- Putilov A.A.* Simulation of an ultradian sleep homeostasis through fitting time courses of its EEG indicators obtained during baseline recordings of night sleep. *Biol. Rhythm Res.* 2014a. 45: 345–368.
- Putilov A.A.* What were “owls” doing in our ancestral photoperiodic environment? Chronobiological account for the evolutionary advantage of nocturnal lifestyle. *Biol. Rhythm Res.* 2014b. 45: 759–787.
- Putilov A.A.* Three-dimensional structural representation of the sleep-wake adaptability. *Chronobiol. Int.* 2016. 33 (2): 169–180.
- Putilov A.A.* Owls, larks, swifts, woodcocks and they are not alone: a historical review of methodology for multidimensional self-assessment of individual differences in sleep-wake pattern. *Chronobiol. Int.* 2017a. 34 (3): 426–437.
- Putilov A.A.* Sleep, sleepiness, and the models. In: *Proc. 9th Int. Workshop “Sleep – a window to the world of wakefulness”* 16–18 March 2017, Moscow. 2017b, p. 55–56.
- Putilov A.A.* A 3-D look at the Russian personality traits structure. *Cur. Psychol.* 2018a, 37 (3): 528–542.
- Putilov A.A.* Associations of depression and seasonality with morning-evening preference: comparison of contributions of its morning and evening components. *Psychiatry Res.* 2018b. 262: 609–617.
- Putilov A.A., Donskaya O.G.* Construction and validation of the EEG analogues of the Karolinska sleepiness scale based on the Karolinska drowsiness test. *Clin. Neurophysiol.* 2013. 124 (7): 1346–1352.
- Putilov A.A., Donskaya O.G.* Alpha attenuation soon after closing the eyes as an objective indicator of sleepiness. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014. 41: 956–64.
- Putilov A.A., Donskaya O.G., Budkevich E.V., Budkevich R.O.* Reliability and external validity of the six scales of 72-item Sleep-Wake Pattern Assessment Questionnaire (SWPAQ). *Biol. Rhythm Res.* 2017. 48 (2): 275–285.
- Putilov A.A., Dorokhov V.B., Poluektov M.G.* How have our clocks evolved? Adaptive and demographic history of the out-of-African dispersal told by polymorphic loci in circadian genes. *Chronobiol. Int.* 2018. 35 (4): 511–532.
- Putilov A.A., Dorokhov V.B., Poluektov M.G.* Evening chronotype, late weekend sleep times and social jetlag as possible causes of sleep curtailment after maintaining perennial DST: ain’t they as black as they are painted? *Chronobiol. Int.* 2020a. 37: 82–100.
- Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G.* Phase difference between chronotypes in self-reported maximum of alertness rhythm: an EEG predictor and a model-based explanation. *J. Psychophysiol.* 2014. 28: 242–256.
- Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G.* How many diurnal types are there? A search for two further “bird species”. *Pers. Individ. Dif.* 2015. 72: 12–15.
- Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G.* Can we feel like being neither alert nor sleepy? The electroencephalographic signature of this subjective sub-state of wake state yields an accurate measure of objective sleepiness level. *Int. J. Psychophysiol.* 2019. 135: 33–43.
- Putilov A.A., Dorokhov V.B., Puchkova A.N., Arsenyev G.N., Sveshnikov D.S.* Genetic-based signatures of the latitudinal differences in chronotype. *Biol. Rhythm Res.* 2019. 50 (2): 255–271.
- Putilov A.A., Sveshnikov D.S., Puchkova A.N., Dorokhov V.B., Bakaeva Z.B., Yakunina E.B., Starshinov Y.P., Torshin V.I., Alipov N.N., Sergeeva O.V., Trutneva E.A., Lapkin M.M., Lopatskaya Z.N., Budkevich R.O., Budkevich E.V., Dyakovich M.P., Donskaya O.G., Plusnin J.M., Delwiche B., Colomb C., Neu D., Mairesse O.* Single-Item Chrono-typing (SIC), a method to self-assess diurnal types by using 6 simple charts. *Pers. Individ. Dif.* 2021. 168: Article 110353.
- Putilov A.A., Verevkin E.G.* Simulation of the ontogeny of social jet lag: a shift in just one of the parameters of a model of sleep-wake regulating process accounts for the delay of sleep phase across adolescence. *Front. Physiol.* 2018. 9: 1529.
- Putilov A.A., Verevkin E.G., Donskaya O.G.* Overall and specific relationships between inter-individual variations in personality and sleep-wake adaptability. *Biol. Rhythm Res.* 2013. 44: 287–311.
- Putilov A.A., Verevkin E.G., Donskaya O.G., Tkachenko O.N., Dorokhov V.B.* Model-based simulations of weekday and weekend sleep times self-reported by larks and owls. *Biol. Rhythm Res.* 2020b. 51 (5): 709–726.

- Randler C., Díaz-Morales J. F., Rahafar A., Vollmer C. Morningness-Eveningness and amplitude – development and validation of an improved composite scale to measure circadian preference and stability (MESSi). *Chronobiol. Int.* 2016. 33: 832–848.
- Randler C., Ebenhoh N., Fischer A., Hochel S., Schroff C., Stoll J.C., Vollmer C., Piffer D. Eveningness is related to men's mating success. *Person. Individ. Diff.* 2012. 53 (3): 263–267.
- Randler C., Rahafar A. Latitude affects Morningness-Eveningness: evidence for the environment hypothesis based on a systematic review. *Sci. Rep.* 2017. 7: 39976.
- Roenneberg T., Daan S., Mellow M. The art of entrainment. *J. Biol. Rhythms.* 2003. 18 (3): 183–194.
- Roenneberg T., Kuehnle T., Juda M., Kantermann T., Allebrandt K., Gordijn M., Mellow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med. Rev.* 2007. 11 (6): 429–38.
- Roenneberg T., Kuehnle T., Pramstaller P.P., Ricken J., Havel M., Guth A., Mellow M. A marker for the end of adolescence. *Cur. Biol.* 2004. 14: R1038–R1039.
- Roenneberg T., Pilz L.K., Zerbini G., Winnebeck E.C. Chronotype and social jetlag: a (self-) critical review. *Biology (Basel)* 2019. 8 (3): 54.
- Roenneberg T., Wirz-Justice A., Mellow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J. Biol. Rhythms* 2003. 18: 80–90.
- Saksvik I.B., Bjorvatn B., Hetland H., Sandal G.M., Pallesen S. Individual differences in tolerance to shift work – a systematic review. *Sleep Med. Rev.* 2011. 15 (4): 221–235.
- Samkoff J.S., Jacques C.H. A review of studies concerning effects of sleep deprivation and fatigue on residents' performance. *Acad. Med.* 1991. 66 (11): 687–693.
- Samson D.R., Crittenden A.N., Mabulla I.A., Mabulla A.Z., Nunn C.L. Hadza sleep biology: Evidence for flexible sleep-wake patterns in hunter-gatherers. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2017. 162 (3): 573–582.
- Saper C.B. The neurobiology of sleep. *Continuum (Minneap. Minn).* 2013. 19 (1 Sleep Disorders): 19–31.
- Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 2001. 24: 726–731.
- Schoedel R., Pargent F., Au Q., Völkel S.T., Schuwerk T., Bühner M., Stachl C. To challenge the morning lark and the night owl: using smartphone sensing data to investigate day–night behaviour patterns. *Eur. J. Pers.* 2020. 34: 733–752.
- Sletten T.L., Segal A.Y., Flynn-Evans E.E., Lockley S.W., Rajaratnam S.M. Inter-individual differences in neurobehavioural impairment following sleep restriction are associated with circadian rhythm phase. *PLoS One* 2015. 10 (6): e0128273.
- Smith C.S., Folkard S., Schmieider R.A., Parra L.F., Spelten E., Almirall H., Sahu S., Periz L., Tisak J. Investigation of morning-evening orientation in six countries using the Preferences Scale. *Person. Individ. Diff.* 2002. 32: 949–968.
- Smith C.S., Reilly C., Midkiff K. Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestion for an improved measure of morningness. *J. Appl. Psychology* 1989. 75: 728–738.
- Staner L., Cornette F., Maurice D., Viardot G., Le Bon O., Haba J., Staner C., Luthringer R., Muzet A., Machner J.P. Sleep microstructure around sleep onset differentiates major depressive insomnia from primary insomnia. *J. Sleep Res.* 2003. 12: 319–330.
- Stephan F.K., Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1972. 69 (6): 1583–1586.
- Strijkstra A.M., Beersma D.G., Drayer B., Halbesma N., Daan S. Subjective sleepiness correlates negatively with global alpha (8–12 Hz) and positively with central frontal theta (4–8 Hz) frequencies in the human resting awake electroencephalogram. *Neurosci. Lett.* 2003. 340: 17–20.
- Takahashi J.S. Molecular components of the circadian clock in mammals. *Diabetes Obes. Metab.* 2015. 17 (Suppl 1): 6–11.
- Tavares P.S., Carpena M.X., Carone C.M.M., Del-Ponte B., Santos I.S., Tovo-Rodrigues L. Is social jetlag similar to travel-induced jetlag? Results of a validation study. *Chronobiol. Int.* 2020. 37 (4): 542–551.
- Tkachenko O., Dinges D.F. Interindividual variability in neurobehavioral response to sleep loss: a comprehensive review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. 89: 29–48.
- Toh K.L., Jones C.R., He Y., Eide E.J., Hinze W.A., Virshup D.M., Ptáček L.J., Fu Y.H. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001. 291 (5506): 1040–1043.
- Torsvall L., Åkerstedt T. A diurnal type scale: construction, consistency and validation in shift work. *Scand. J. Work Environ. Health* 1980. 6: 283–290.
- Van Dongen H.P.A. Shift work and inter-individual differences in sleep and sleepiness. *Chronobiol. Int.* 2006. 23 (6): 1139–1147.
- Verevkin E., Putilov D., Donskaya O., Putilov A. A new SWPAQ's scale predicts the effects of sleep deprivation on segmental structure of alpha waves. *Biol. Rhythm Res.* 2008. 39 (1): 21–37.
- Vetter C. Circadian disruption: what do we actually mean? *Eur. J. Neurosci.* 2018. 1–20.
- Watson N.F., Buchwald D., Harden K.P. A twin study of genetic influences on diurnal preference and risk for alcohol use outcomes. *J. Clin. Sleep Med.* 2013. 9: 1333–1339.
- Wainschtein P., Jain D.P., Yengo L., and other 39. Recovery of trait heritability from whole genome sequence data. Preprint bioRxiv, 2019.
- Weitzman E.D., Czeisler C.A., Moore-Ede M.C. Sleep-wake neuroendocrine and body temperature cir-

- cadian rhythms under entrained and non-entrained (free running) conditions in man. *Acta Endocrinol.* 1978. 89 (Suppl.220), p. 25.
- Wendt H.W. Population, sex and constitution in typologies based on individual circadian rhythms. *J. Int. Cycle Res.* 1977. 8: 286–290.
- Wittmann M., Dinich J., Mellow M., Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol. Int.* 2006. 23 (1-2): 497–509.
- Wyatt J.K., Ritz-De Cecco A., Czeisler C.A., Dijk D.J. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1999. 277: R1152–63.
- Zehring W.A., Wheeler D.A., Reddy P., Konopka R.J., Kyriacou C.P., Rosbash M., Hall J.C. P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell* 1984. 39: 369–376.
- Zerbini G. Conflicted clocks: social jetlag, entrainment and the role of chronotype: From physiology to academic performance; from students to working adults. University of Groningen; Chapter 8. Melatonin expression: winter and summer, week in and week out. (Zerbini, Roenneberg and Mellow). 2017.

QUŌ VĀDIS, CHRONOPSYCHOLOGY?

A. A. Putilov[#]

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

[#]*e-mail: putilov@ngs.ru*

This is the first review on chronopsychology, a relatively new interdisciplinary research field that is rapidly developing at the crossroads of chronobiology, sleep science, and psychology. By applying the methods of chronobiology, sleep science, and psychometry, it explores the mechanisms of rhythmicity of behavior and psychic activity. In particular, chronobiology studies the biological clocks, and sleep science explores their influence on the regulatory processes governing the sleep-wake cycle which disturbance negatively affects mental and physical activity. Chronopsychology also relies on the methods developed by personality psychologists in the framework of psychometrics, for example, in the study of chronotype and its relationship with a variety of other human characteristics – genetics, psychophysiological, behavioral, cognitive, personality and psychopathological. Special attention is devoted to sleep, sleepiness, fatigue, productivity of work/study, healthy/unhealthy lifestyles of people of different sex and age. Applied research includes the development – with taking into account the chronotype of a particular person – recommendations for getting adequate sleep and maintaining good health in a specific temporal environment, optimizing work and rest schedules, effective learning new skills, preventing accidents associated with activity at inappropriate time of the day.

Keywords: chronotypology, chronobiology, sleep science, personality, individual differences, circadian rhythms, sleep-wake regulation, drowsiness, shift work

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

УДК 159.91

**ЭЭГ-КОРРЕЛЯТЫ ИМПЛИЦИТНОГО ВОСПРИЯТИЯ
ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ ОКРАСКИ ПРЕДЛОЖЕНИЙ И ЛИЧНОСТНЫХ
ОСОБЕННОСТЕЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭМОЦИЙ**

© 2021 г. А. В. Бочаров^{1,2,*}, А. Н. Савостьянов^{1,2}, С. С. Таможников¹, А. Е. Сапрыгин¹,
Е. А. Меркулова¹, Е. А. Прошина¹, Г. Г. Князев¹

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

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: bocharov@physiol.ru

Поступила в редакцию 22.05.2020 г.

После доработки 16.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Целью исследования стало изучение связей индивидуальных характеристик эмоциональной регуляции и изменений биоэлектрической активности мозга во время имплицитного восприятия эмоциональной окраски вербальной информации. В исследовании, в котором приняли участие 43 добровольца (26 женщин) в возрасте от 18 до 34 лет, оценивались индивидуальные особенности стратегий регуляции эмоций с помощью опросника Дж. Гросса (J. Gross) и анализировалась суммарная электрическая активность мозга (ЭЭГ) во время предъявления негативных, позитивных и нейтральных предложений. Для того чтобы отвлечь внимание от эмоционального содержания предложений, участникам исследования было дано задание на поиск синтаксической ошибки. Поиск синтаксической ошибки необходимо было выполнять максимально быстро, как это возможно, при этом наличие эмоциональной составляющей в предложении не подчеркивалось. В результате исследования была выявлена положительная корреляция когнитивной переоценки эмоций и спектральной мощности тета-диапазона в интервале от 100 мс и до 300 мс во время предъявления негативных предложений, не содержащих синтаксическую ошибку. Также была выявлена положительная корреляция подавления экспрессии и спектральной мощности бета-диапазона в интервале от 100 мс и до 1300 мс во время предъявления позитивных предложений, содержащих синтаксическую ошибку.

Ключевые слова: ЭЭГ, когнитивная переоценка эмоций, подавление экспрессии, эмоциональные предложения, тета-ритм, бета-ритм

DOI: 10.31857/S0044467721020040

ВВЕДЕНИЕ

Отклонения в особенностях восприятия и переработки эмоциональной информации могут способствовать развитию и поддержанию широкого спектра психических расстройств, среди которых большое депрессивное расстройство, повышенная тревожность, психосоматические нарушения, а также аддиктивное и антисоциальное поведение (Климанова, Трусова, 2017; Ушакова и др., 2019). Наиболее полной моделью эмоциональной регуляции является процессуальная модель Джеймса Гросса (James Gross) (Gross, John, 2003). Она охватывает широкий спектр регуляторных стратегий и подкреплена боль-

шим количеством эмпирических исследований (для обзора см. Первичко, 2015).

James Gross выделяет две стратегии регуляции эмоций, которые наиболее часто используются людьми в повседневной жизни: “Когнитивную переоценку эмоций” и “Подавление экспрессии” (Gross, 2002). Эти стратегии относятся к разным этапам формирующейся эмоциональной реакции (I ситуация – II оценка ситуации – III эмоциональный ответ). Первый этап – восприятие ситуации и формирование эмоциональной реакции – и второй этап – переоценка (модификация) ситуации – являются важными этапами, на которых сосредоточена стратегия эмоциональной

регуляции “Когнитивная переоценка”. Когнитивная переоценка эмоций происходит на этапе возникновения эмоционального ответа, такая эмоциональная регуляция направлена на переключение внимания или изменение отношения к ситуации (переосмысление), тогда как стратегия подавления эмоциональной экспрессии применяется к третьему этапу эмоциональной реакции, т.е. к уже возникшему эмоциональному ответу (Gross, John, 2003; Панкратова, 2014). Когнитивная переоценка эмоций — это поведенческая стратегия, нацеленная на изменение отношения к ситуации с целью модификации формирующейся эмоциональной реакции, тогда как подавление экспрессии нацелено на подавление внешних проявлений уже возникшей эмоциональной реакции (Gross, John, 2003; Панкратова, 2014; Панкратова, Корниенко, 2017). Модель Гросса утверждает, что, хотя использование стратегии “Подавление экспрессии” может уменьшить внешнее выражение эмоций и, возможно, субъективное переживание эмоций в краткосрочной перспективе, оно будет менее эффективным для снижения эмоций и физиологического возбуждения в долгосрочной перспективе (Gross, 1998). Согласно данным обзоров исследований (Aldao et al., 2010; Hu et al., 2014), предпочтение в использовании стратегии “когнитивной переоценки эмоций” было отрицательно связано с психопатологией (депрессия и тревожность) и положительно с уровнем психического здоровья, тогда как высокие баллы по шкале стратегии “Подавление экспрессии” были связаны с низким уровнем психического здоровья и высоким уровнем симптомов психопатологии. Согласно обзору фМРТ-исследований Zilverstand и соавт., для клинических пациентов было характерно снижение активности вентролатеральной и дорсолатеральной префронтальной коры во время когнитивной переоценки негативных эмоций (Zilverstand et al., 2017). Большинство ЭЭГ-исследований предпочтений в применении стратегий эмоциональной регуляции было посвящено изучению межполушарной асимметрии (Choi et al., 2016; Kelley, Hughes, 2019; Pan et al., 2020). На данный момент все еще мало известно об особенностях суммарной ритмической электрической активности мозга, сопровождающей эмоциональные процессы, в зависимости от выраженности предпочтений в использовании стратегий “Когнитивная переоценка

эмоций” и “Подавление экспрессии” у здоровых испытуемых.

Целью исследования стало изучение связей выраженности шкал “Когнитивная переоценка эмоций” и “Подавление экспрессии” опросника James Gross и особенностей суммарной ритмической электрической активности мозга во время имплицитного восприятия эмоциональной окраски предложений. В исследовании планируется использовать имплицитную парадигму восприятия эмоциональной окраски предложений, в которой внимание участников исследования на эмоциональное содержание предложений отвлечено заданием на поиск синтаксической ошибки.

Согласно большому количеству накопленных литературных данных, многократно было показано увеличение тета-ритма при процессах внимания и во время восприятия эмоциональных стимулов (для обзора см. Knyazev, 2007). Существующие литературные данные показывают, что тета- и бета-осцилляции также особенно важны в отношении когнитивных и языковых манипуляций при обработке лингвистической информации. Так, было показано, что тета-осцилляции увеличиваются в ответ на предъявление редких слов по сравнению с часто предъявляемыми словами (Rommers et al., 2017) и в ответ на предъявление предложений, содержащих семантические ошибки, по сравнению с предложениями, не содержащими ошибки (Bastiaansen, Hagoort, 2015).

Исследование Hirata и соавт. показало, что чтение слов, содержащих эмоциональную коннотацию, по сравнению с нейтральными словами вызывало снижение бета-ритма во фронтальных областях коры (Hirata et al., 2007). Согласно обзору Weiss и Mueller, в большинстве исследований было выявлено уменьшение бета-осцилляций во время обработки лингвистической информации (Weiss, Mueller, 2012). Так, было показано уменьшение бета-ритма в ответ на неконгруэнтные слова по сравнению с конгруэнтными словами, в ответ на предложения, содержащие семантические и синтаксические ошибки, по сравнению с предложениями, не содержащими ошибок. Такое уменьшение бета-ритма, согласно авторам, может быть связано с лексико-семантической интеграцией, пониманием смысла и повторным анализом лингвистической информации (Weiss, Mueller, 2012).

В обзоре ЭЭГ-исследований Güntekin и Basar было показано, что восприятие негативных зрительных стимулов независимо от их типов (негативные эмоциональные выражения лиц или аверсивные изображения) вызывало увеличение бета-осцилляций (Güntekin, Basar, 2014). Согласно литературным данным, увеличение бета-ритма может быть связано с процессами нисходящего (top-down) тормозного контроля (Engel, Fries, 2010; Liebrand et al., 2017; Spitzer, Haegens, 2017).

Основываясь на процитированных выше данных литературы, мы предполагаем, что связи выраженности баллов шкал “Когнитивная переоценка эмоций” и “Подавление экспрессии” и суммарной ритмической электрической активности мозга, сопровождающей восприятие эмоциональных предложений, будут обнаружены в тета- и бета-частотных диапазонах.

Так как применение стратегии “Когнитивная переоценка эмоций” предполагает нацеленность на восприятие и последующую переработку эмоциональной информации, мы предполагаем, что выраженность шкалы “Когнитивная переоценка эмоций” будет связана с увеличением тета-ритма (процессы внимания) и снижением бета-ритма (переработка информации).

Хотя увеличение бета-ритма и процессов тормозного контроля часто наблюдается при восприятии аверсивных стимулов (Güntekin, Basar, 2014), мы предполагаем, что при восприятии эмоциональной лингвистической информации необязательно будут наблюдаться такие процессы, так как негативно окрашенные предложения могут восприниматься как менее отталкивающие стимулы, чем экологически валидные угрожающие стимулы. Основываясь на обзоре Weiss и Mueller (Weiss, Mueller, 2012), мы предполагаем, что восприятие и обработка лингвистической информации в целом будут сопровождаться снижением бета-ритма, в то же время у индивидов, предпочитающих стратегию “Подавление экспрессии эмоций” (высокие баллы по шкале “Подавление экспрессии эмоций”), наличие процессов тормозного контроля при восприятии негативной информации может быть связано с тенденцией к увеличению бета-осцилляций.

МЕТОДИКА

Участники исследования

Перед исследованием участники заполнили анкету, в которой они отметили, имеются ли у них психические и физические недостатки или нарушения здоровья, оценили свое текущее самочувствие, а также ответили на вопросы об употреблении психоактивных веществ; женщины ответили на вопросы о фазе менструального цикла и о применении гормональных контрацептивов. В исследовании приняли участие 43 добровольца (26 женщин) в возрасте от 18 до 34 лет (среднее значение возраста – 22.9, стандартное отклонение – 5.3). Участники исследования были правшами с нормальным или скорректированным до нормы зрением, они были здоровые и не употребляли психоактивных веществ. После исследования участники заполнили опросник Дж. Гросса (J. Gross) (Gross, John, 2003), все опросники были представлены в бумажном виде. Исследование было проведено с информированного согласия испытуемых, соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации (2013 г.) и одобрено локальным биоэтическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (Новосибирск).

Опросник Дж. Гросса (J. Gross)

Опросник Дж. Гросса (J. Gross) позволяет оценить предпочтения в применении стратегий “Когнитивная переоценка эмоций” и “Подавление экспрессии” (Gross, John, 2003). Когнитивная переоценка эмоций – форма когнитивного воздействия, которая подстраивается под эмоциональный фон ситуации, изменяя ее эмоциональное воздействие. Подавление экспрессии – поведенческая стратегия, которая включает в себя подавление эмоционально выраженного состояния. Шкала “Когнитивная переоценка эмоций” включает шесть пунктов (например: “Для управления своими эмоциями я изменяю отношение к ситуации, в которой нахожусь”). Шкала “Подавление экспрессии” состоит из четырех пунктов (например: “Для управления своими эмоциями я сдерживаю их внешние проявления”). Респондент отмечает степень согласия с утверждениями по шкале от 1 (“категорически не согласен”) до 7 (“полностью согласен”) (Панкратова, Корниенко, 2017).

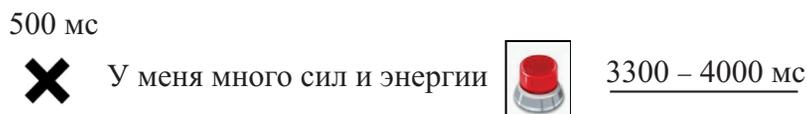


Рис. 1. Схема эксперимента.

Fig. 1. The design of experiment.

Стимульный материал

Были составлены предложения, которые содержали информацию трех видов: положительную эмоциональную, нейтральную и отрицательно эмоциональную (по 30 предложений каждой категории). Предложения были составлены таким образом, чтобы в среднем не отличаться по длине для разных категорий. В результате оценивания этих предложений 50 студентами Гуманитарного института НГУ (32 женщины и 18 мужчин в возрасте от 18 до 25 лет) на эмоциональную составляющую (от +5 (положительные), нейтральные (0) и до –5 (отрицательные)) было отобрано по 10 предложений каждой категории (10 эмоционально положительных предложений, имевших максимальную среднюю оценку по шкале “положительные эмоции”, 10 нейтральных предложений, имевших наиболее нейтральные оценки, и 10 эмоционально отрицательных предложений, имевших минимальную среднюю оценку). Пример отрицательного предложения – “Мне трудно испытывать радость”, позитивного – “У меня много сил и энергии” и нейтрального – “После дождя остаются лужи”.

Запись ЭЭГ

Запись ЭЭГ проводили с использованием многоканального усилителя биопотенциалов actiCHamp (Brain Products, Германия) с шапочкой с 128 электродами, расположенными согласно международной системе 10–5; один электрод использовали для записи вертикальной окулограммы. Cz-электрод был референтом.

В исследовании использовали имплицитную парадигму восприятия эмоциональной окраски предложений, в котором внимание участников исследования было направлено на поиск синтаксической ошибки. Во время записи ЭЭГ на экране монитора предъявлялись предложения, и участникам исследования было необходимо определить, содержит предложение синтаксическую ошибку или

нет. Предложения были представлены на экране монитора до тех пор, пока участник исследования не выберет один из двух вариантов ответа (наличие или отсутствие синтаксической ошибки) нажатием на клавиатуре соответствующей кнопки (1 или 2). Перед предъявлением предложения в течение 500 мс предъявлялся красный крест, межстимульный интервал варьировал от 3.3 до 4 сек (рис. 1). Предложения предъявлялись в случайном порядке, каждое предложение предъявлялось 3 раза. Экспериментальная парадигма была реализована в программе Inquisit, разработанной компанией Milliseconds software, синхронизация стимулов и ЭЭГ осуществлялась с помощью stimtraker фирмы Cedrus.

Анализ ЭЭГ-данных

Компоненты, содержащие артефакты, были удалены из записи ЭЭГ с использованием метода независимых компонент в пакете EEGLAB. ЭЭГ-данные были отфильтрованы в диапазоне от 1 до 45 Гц с помощью FIR-фильтра в программе EEGLAB (The new basic FIR filter (pop_eegfiltnew)). Разложение по частоте и времени проводилось с использованием вейвлет-преобразований версии Morlet с числом циклов, линейно увеличивающимся с частотой, начинающейся с 1.5 цикла в нижней частоте, и ограничивающимся 8 циклами при частоте в 40 Гц. Для оценки индуцированных ответов были рассчитаны связанные с событием спектральные пертурбации (СССП) (Delorme, Makeig, 2004). Тестовый интервал определялся как отрезок времени от 0 до 1500 мс во время предъявления предложения, в качестве фонового (предстимульного) интервала использовали отрезок времени в 1 с, который заканчивался за 1.5 с до предъявления креста.

Корреляционный анализ по Спирмену шкал “Когнитивная переоценка эмоций” и “Подавление эмоциональной экспрессии” был проведен с возрастом, с временем поиска

ошибок и с количеством правильных ответов в программе SPSS.

Проводили корреляционный анализ по Спирмену на уровне значимости $p < 0.005$ шкал “Когнитивная переоценка эмоций” и “Подавление эмоциональной экспрессии” с каждой точкой временно-частотного разрешения СССП в каждом ЭЭГ-канале отдельно для разных типов предложений (негативные, позитивные и нейтральные) и отдельно для содержащих и не содержащих синтаксические ошибки. Поправку на множественные сравнения не применяли. Результаты анализа в программе EEGLAB были показаны в виде картинок, достоверных на уровне $p < 0.005$ корреляционных коэффициентов в каждой точке временно-частотного разрешения СССП в каждом ЭЭГ-канале. Распределение достоверных корреляционных коэффициентов по каналам показано на картах головы вверху рисунков.

Для исключения влияния пола и возраста на выявленные корреляции анализ частных корреляций на уровне значимости $p < 0.05$ под контролем пола и возраста шкал “Когнитивная переоценка эмоций” и “Подавление эмоциональной экспрессии” и усредненных по всем электродам оценок СССП во время предъявления негативных и позитивных предложений, содержащих и не содержащих синтаксические ошибки, в тета- и бета-диапазонах был проведен в программе SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поведенческие данные

“Когнитивная переоценка эмоций” ($\text{mean} = 3.6$, $\text{SD} = 0.6$) и “Подавление экспрессии” ($\text{mean} = 2.5$, $\text{SD} = 0.7$) не коррелировали между собой. Мужчины чаще, чем женщины, предпочитали использовать стратегию “Подавление экспрессии” ($T = 2.6$, $p = 0.015$, $df = 41$; мужчины $\text{mean} = 2.8$, $\text{SD} = 0.7$; женщины $\text{mean} = 2.3$, $\text{SD} = 0.7$). Различий между мужчинами и женщинами по баллам шкалы “Когнитивная переоценка” не было. Также в исследовании анализировали показатели времени ($\text{mean} = 2310$ мс, $\text{SD} = 654$ мс) и правильности ответа ($\text{mean} = 96\%$, $\text{SD} = 2.3\%$). “Когнитивная переоценка” отрицательно коррелировала с временем поиска ошибок (коэффициент корреляции по Спирмену ($\rho = -0.31$, $p = 0.042$)). “Подавление экспрессии” положительно коррелировала с временем поиска ошибок (коэффициент корреляции по Спирмену ($\rho = 0.42$, $p = 0.013$)).

Достоверных корреляций баллов “Когнитивной переоценки эмоций” и баллов “Подавления экспрессии” с возрастом и количеством правильных ответов не было выявлено.

ЭЭГ-данные

В результате корреляционного анализа по Спирмену “Когнитивной переоценки эмоций” и “Подавления экспрессии” и СССП во время предъявления разных типов предложений были выявлены статистически значимые корреляции.

Так, баллы по шкале “Когнитивная переоценка эмоций” положительно коррелировали с СССП тета-диапазона во временном интервале от 100 до 300 мс и отрицательно коррелировали с СССП бета-ритма во временном интервале от 300 до 800 мс во время предъявления негативных предложений, не содержащих ошибку, в лобных и центральных областях коры (рис. 2). На рис. 2 показано временно-частотное распределение корреляционных коэффициентов, а также их распределение по коре головного мозга.

Баллы по шкале “Подавление экспрессии” положительно коррелировали с СССП бета-диапазона во временном интервале от 100 до 1300 мс во время предъявления позитивных предложений (рис. 3). На рис. 3 показано временно-частотное распределение корреляционных коэффициентов по Спирмену корреляций баллов “Подавления экспрессии” и СССП во время предъявления положительных предложений, а также их распределение по коре головного мозга.

Известно, что с возрастом увеличивается способность к контролю своих эмоций, а также результаты нашего исследования, свидетельствующие о предпочтении мужчин использовать стратегию подавления экспрессии эмоций, вносят необходимость проверки найденных корреляций под контролем пола и возраста.

Анализ частных корреляций под контролем пола и возраста выявил, что только положительная корреляция баллов “Когнитивной переоценки эмоций” с тета-синхронизацией остается статистически значимой в случае предъявления негативных предложений, не содержащих синтаксическую ошибку ($r = 0.41$, $p = 0.007$). Анализ частных корреляций под контролем пола и возраста выявил, что баллы по шкале “Подавление экспрессии”

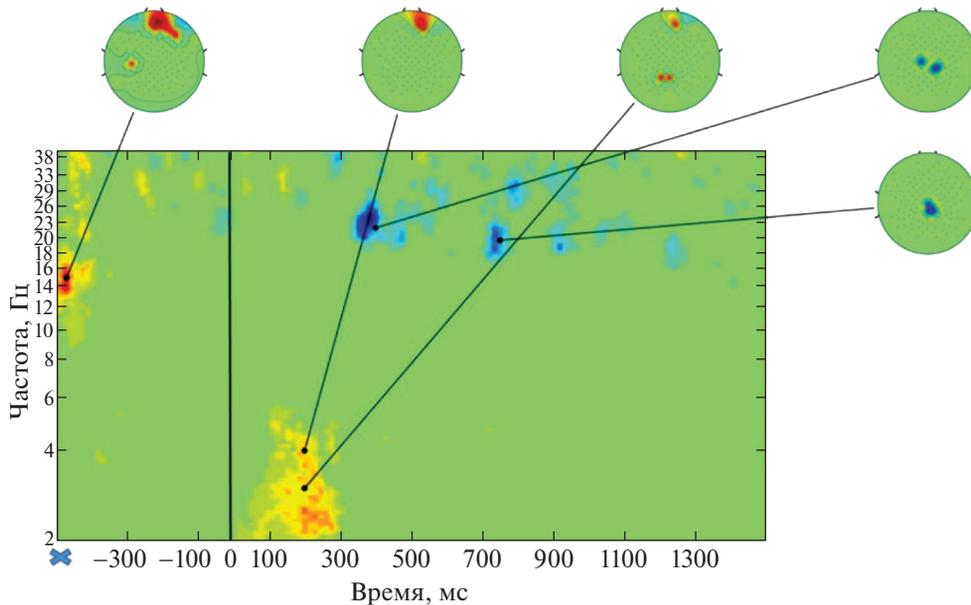


Рис. 2. Корреляции шкалы “Когнитивная переоценка эмоций” и СССП после предъявления негативных предложений, не содержащих синтаксическую ошибку. Желтым цветом показаны положительные корреляционные коэффициенты, синим цветом – отрицательные корреляционные коэффициенты. Недостоверные корреляционные коэффициенты показаны зеленым цветом. Крестом внизу рисунка отмечено начало предъявления сигнала готовности (красный крест), 0 соответствует началу предъявления предложения. Кортиковые карты вверху рисунка показывают распределение достоверных корреляционных коэффициентов по отведениям. Максимальный коэффициент корреляции по Спирмену ($\rho = 0.6, p < 0.005$), минимальный коэффициент корреляции по Спирмену ($\rho = -0.6, p < 0.005$).

Fig. 2. Correlation between Reappraisal scale of ERQ and ERSP after presentation of negative sentences which did not contain a syntax error. Positive correlation coefficients are shown in yellow color, negative correlation coefficients are shown in blue color. Non-significant correlation coefficients are shown in green. The cross at the bottom of the figure marks the beginning of the presentation of the red cross, 0 corresponds to the beginning of the presentation of the sentence. Cortical maps at the top of the figure show the distribution of significant correlation coefficients in electrodes. The maximum Spearman correlation coefficient ($\rho = 0.6, p < 0.005$), the minimum Spearman correlation coefficient ($\rho = -0.6, p < 0.005$).

статистически значимо положительно коррелируют с СССП бета-диапазона во время предъявления позитивных предложений, содержащих синтаксическую ошибку ($r = 0.31, p = 0.049$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мужчины чаще, чем женщины, использовали стратегию “Подавление экспрессии эмоций”. Это согласуется с результатами исследования Панкратовой и Корниенко (Панкратова, Корниенко, 2017). Можно предположить, что, согласно гендерным стереотипам, принятым в обществе, мужчины предпочитают использовать стратегию “Подавление экспрессии эмоций” для того, чтобы контролировать свои эмоции. В то время как женщины предпочитают использовать стратегию переоценки эмоций, вероятно, для того чтобы регулировать свои эмоции.

Люди, предпочитающие использовать стратегию “Когнитивная переоценка эмоций”, выполняли задание быстрее, чем люди, которые предпочитают использовать стратегию “Подавление экспрессии”. Такие результаты могут быть свидетельством того, что процесс подавления экспрессии эмоций может занимать дополнительное время и затруднять выполнение задания. Полученные результаты согласуются с исследованием Wang и Yang, согласно которому “Когнитивная переоценка эмоций” является более эффективной стратегией и менее истощающей ресурсы, чем “Подавление экспрессии” (Wang, Yang, 2014).

В исследовании Савостьянова и соавт. восприятия предложений с разным оценочным отношением к личности испытуемого общий паттерн мозговой активности на все типы предложений включал в себя увеличение медленно-волновых (синхронизацию) и

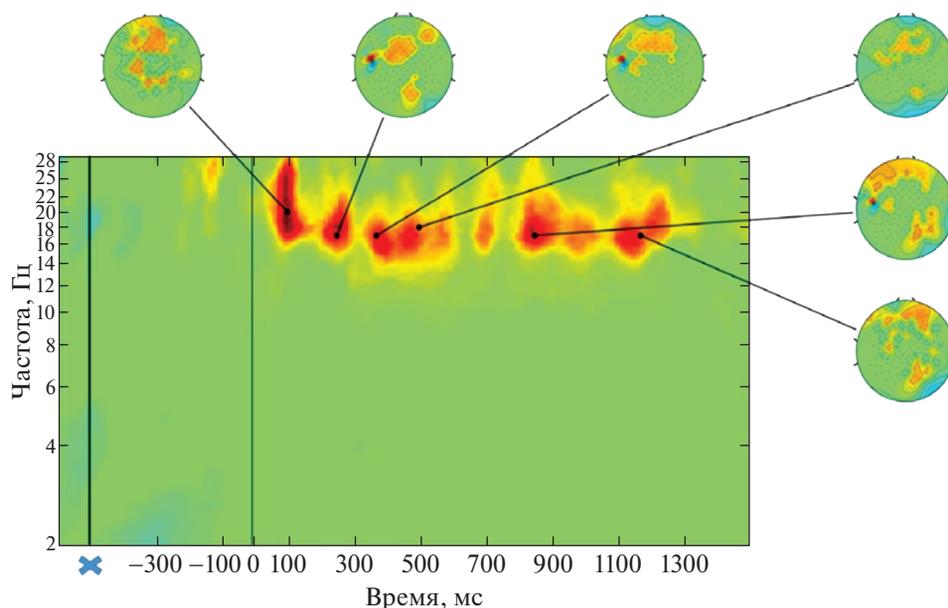


Рис. 3. Корреляции шкалы “Подавление экспрессии” и СССП после предъявления позитивных предложений. Теплые тона отражают положительные корреляционные коэффициенты. Недостовверные корреляционные коэффициенты показаны зеленым цветом. Крестом внизу рисунка отмечено начало предъявления сигнала готовности (красный крест), 0 соответствует началу предъявления предложения. Кортиковые карты сверху рисунка показывают распределение достоверных корреляционных коэффициентов по отведениям. Максимальный коэффициент корреляции по Спирмену (ρ) = 0.67, $p < 0.005$.

Fig. 3. Correlation between Suppression scale of ERQ and ERSP after the presentation of positive sentences. Positive correlation coefficients are shown in red color. Non-significant correlation coefficients are shown in green. The cross at the bottom of the figure marks the beginning of the presentation of the red cross, 0 corresponds to the beginning of the presentation of sentences. Cortical maps at the top of the figure show the distribution of significant correlation coefficients in electrodes. The maximum Spearman correlation coefficient (ρ) = 0.67, $p < 0.005$.

снижение (десинхронизацию) альфа- и бета-ритмов (Савостьянов и др., 2012). В данном исследовании был получен сходный паттерн осцилляторных реакций на предъявление предложений. Осцилляторная динамика во время имплицитного восприятия эмоционально окрашенных предложений у участников исследования, входящих в выборку данного исследования, была описана нами в предыдущей статье (Vocharov et al., 2020).

Корреляция баллов “Когнитивной переоценки” и СССП тета-ритма была статистически значима для негативно окрашенных предложений, не содержащих ошибки. Увеличение мощности тета-ритма может служить индикатором эмоциональных процессов и процессов внимания (Knyazev, 2007), тогда как снижение мощности бета-ритма было связано с семантическими процессами при обработке лингвистической информации (Fellner, Hanslmayr, 2017). Согласно модели эмоциональной регуляции Джеймса Гросса (James Gross) (Gross, John, 2003), при использовании стратегии “Когнитивная пе-

реоценка” на первом этапе происходит восприятие негативной информации и начало формирования эмоциональной реакции, после этого уже запускаются процессы переключения внимания или переосмысления негативной информации с целью изменения эмоционального ответа. Можно предположить, что люди, предпочитающие использовать стратегию когнитивной переоценки эмоций, на первом этапе при восприятии уделяли больше внимания негативному предложению и его эмоциональному содержанию, что отразилось в осцилляциях тета-диапазона, а переосмысление эмоциональной информации отразилось в более поздних когнитивных процессах и было связано с уменьшением бета-спектральной мощности.

Корреляции “Подавления экспрессии” и СССП были статистически значимы в бета-частотном диапазоне при восприятии позитивных предложений и отсутствовали при восприятии негативных предложений. Согласно Gross, подавление экспрессии – это форма регулирования эмоций, которая тре-

бует самоконтроля и самокорректирующих действий на протяжении эмоционального восприятия. Такой мониторинг требует постоянных затрат когнитивных ресурсов, сокращая ресурсы, доступные для обработки эмоциональной информации (Gross, John, 2003). Согласно исследованиям, использование стратегии подавления эмоций снижает интенсивность переживания положительных эмоций, но не снижает интенсивность негативных переживаний (Gross, 2002). Мы предполагаем, что снижение бета-десинхронизации у индивидов с высокими баллами по шкале “Подавление экспрессии” после предъявления положительно окрашенных предложений, содержащих синтаксическую ошибку, может свидетельствовать о снижении интенсивности процессов обработки вербальной информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпочтение в использовании стратегии “Когнитивная переоценка эмоций” было связано с более быстрым выполнением задания и сопровождалось увеличением тета-осцилляций в интервале от 100 до 300 мс и снижением бета-осцилляций в интервале от 300 до 800 мс при восприятии негативных предложений, не содержащих синтаксическую ошибку, что может указывать на процессы восприятия и более поздние когнитивные процессы переосмысления негативной информации. Предпочтение в применении стратегии “Подавление экспрессии” было связано с более долгим выполнением задания и с увеличением бета-осцилляций после предъявления позитивных предложений, что может указывать на снижение интенсивности процессов обработки вербальной информации.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект № 18-313-00174, проведение исследования), (проект № 20-013-00404, разработка методов визуализации ЭЭГ), (проект № 18-29-13027, разработка экспериментальной модели) и за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (разработка методов анализа данных).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят за помощь в сборе данных для исследования Н.В. Дмитриенко.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Климанова С.Г., Трусова А.В.* Методы оценки эмоциональной регуляции. Вестник ЮУрГУ. 2017. 1: 35–45.
- Панкратова А.А.* Подход Дж. Гросса к изучению эмоциональной регуляции: примеры кросс-культурных исследований. Вопросы психологии. 2014. 1: 147–155.
- Панкратова А.А., Корниенко Д.С.* Русскоязычная адаптация опросника ERQ (Emotion Regulation Questionnaire) Дж. Гросса. Вопросы психологии. 2017. 5: 139–149.
- Первичко Е.И.* Стратегии регуляции эмоций: процессуальная модель Дж. Гросса и культурно-деятельностный подход часть II. Культурно-деятельностный подход к проблеме стратегий и механизмов регуляции эмоций. Национальный психологический журнал. 2015. 1: 39–51.
- Савостьянов А.Н., Богомаз С.А., Пальчунов Д.Е., Будакова А.В., Залешин М.С., Гуляев А.С., Сапрыгин А.Е.* ЭЭГ-реакции в условиях предложения предложений с различным отношением к личностной оценке испытуемого. Теоретическая и экспериментальная психология. 2012. 3: 48–55.
- Ушакова В.М., Горлова А.В., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А., Павлов Д.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П.* Экспериментальные модели депрессивного состояния. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2019. 69 (2): 230–247.
- Aldao A., Nolen-Hoeksema S., Schweize S.* Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. Clinical psychology review. 2010. 30 (2): 217–237.
- Bastiaansen M., Hagoort P.* Frequency-based segregation of syntactic and semantic unification during online sentence level language comprehension. Journal of cognitive neuroscience. 2015. 11: 2095–2107.
- Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Tamozhnikov S.S., Merkulova E.A., Saprigyn A.E., Proshina E.A., Knyazev G.G.* Oscillatory dynamics of perception of emotional sentences in healthy subjects with different severity of depressive symptoms. Neuroscience Letters. 2020. 728 (134888): 1–5.
- Choi D., Sekiya T., Minote N., Watanuki S.* Relative left frontal activity in reappraisal and suppression of negative emotion: Evidence from frontal alpha asymmetry (FAA). International Journal of Psychophysiology. 2016. 109: 37–44.
- Delorme A., Makeig S.* EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. Journal of neuroscience methods. 2004. 1: 9–21.
- Engel A.K., Fries P.* Beta-band oscillations - signalling the status quo? Current opinion in neurobiology. 2010. 20 (2): 156–165.
- Fellner M.C., Hanslmayr S.* Brain Oscillations, Semantic Processing, and Episodic Memory. Neural

- Mechanisms of Language. Innovations in Cognitive Neuroscience. MA: Springer, Boston, 2017. 63–80 pp.
- Gross J.J. The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of General Psychology*. 1998. 2: 271–299.
- Gross J.J. Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*. 2002. 39 (3): 281–291.
- Gross J.J., John O.P. Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well – being. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2003. 2: 348–362.
- Güntekin B., Başar E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia*. 2014. T. 58. C. 33–51.
- Hirata M., Koreeda S., Sakihara K., Kato A., Yoshimine T., Yorifuji S. Effects of the emotional connotations in words on the frontal areas – a spatially filtered MEG study. *Neuroimage*. 2007. 1: 420–429.
- Hu T., Zhang D., Wang J., Mistry R., Ran G., Wang X. Relation between emotion regulation and mental health: a meta-analysis review. *Psychological reports*, (2014). 114 (2), 341–362.
- Kelley N.J., Hughes M.L. Resting frontal EEG asymmetry and emotion regulation in older adults: The midlife in the United States (MIDUS) study. *Psychology and aging*. 2019. 34 (3): 341.
- Knyazev G.G. Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2007. 3: 377–395.
- Liebrand M., Pein I., Tzvi E., Krämer U.M. Temporal Dynamics of Proactive and Reactive Motor Inhibition. *Frontiers in human neuroscience*. 2017. 11: 204.
- Pan D.N., Hoid D., Wang Z.H., Wang Y., Li X. Using questionnaires and task-related EEG signals to reveal hindered reappraisal and biased suppression in individuals with high schizotypal traits. *Scientific reports*. 2020. 10 (1): 1–12.
- Rommers J., Dickson D.S., Norton J.J., Wlotko E.W., Federmeier K.D. Alpha and theta band dynamics related to sentential constraint and word expectancy. *Language, cognition and neuroscience*. 2017. 5: 576–589.
- Spitzer B., Haegens S. Beyond the status quo: A role for beta oscillations in endogenous content (re) activation. *Eneuro*. 2017. 4: 1–15.
- Wang Y., Yang L. Suppression (but Not Reappraisal) Impairs subsequent error detection: An ERP study of emotion regulation’s resource-depleting effect. *PLoS one*. 2014. 4: 1–10.
- Weiss S., Mueller H.M. Too many betas do not spoil the broth: the role of beta brain oscillations in language processing. *Frontiers in Psychology*. 2012. 3: 201.

EEG CORRELATIONS OF IMPLICIT PERCEPTION OF SENTENCES EMOTIONAL COLORING WITH STRATEGIES OF REAPPRAISAL AND SUPPRESSION OF EMOTIONS

A. V. Bocharov^{a,b,#}, A. N. Savostyanov^{a,b}, S. S. Tamozhnikov^a, A. E. Saprygin^a, E. A. Merkulova^a,
E. A. Proshina^a, and G. G. Knyazev^a

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

^b *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

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

The aim was to study the relations of individual characteristics of emotional regulation with changes of bioelectrical activity of the brain during the implicit perception of emotional coloring of verbal information. The study involved 43 volunteers (26 women) aged from 18 to 34 years, the individual characteristics of emotion regulation strategies were measured by using the Emotional Regulation Questionnaire (J. Gross), and the total electrical activity of the brain (EEG) during presentation negative, positive and neutral sentences was analyzed. In order to distract attention from the emotional content of sentences, subjects were given a task to search for a syntax mistake. The search for a syntax mistake had to be performed as quickly as possible, while the presence of the emotional content in the sentence was not emphasized. We revealed that Cognitive reappraisal positively correlated with theta rhythm in interval from 100 ms to 300 ms during the presentation of negative sentences which did not contain a syntax mistake. Also, Suppression of emotions positively correlated with the beta rhythm in the range from 100 ms to 1300 ms during the presentation of positive sentences with a syntax mistake.

Keywords: EEG, reappraisal of emotions, suppression of emotions, emotional sentences

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

УДК 575:599, 575:591.513.5

**ПОВЕДЕНИЕ КРЫС ДВУХ ЛИНИЙ, КОНТРАСТНЫХ
ПО ПРИЗНАКУ “АУДИОГЕННАЯ ЭПИЛЕПСИЯ”**

© 2021 г. Н. М. Сурина¹, Г. М. Николаев¹, И. И. Полетаева^{1,*}, И. Б. Федотова¹

¹ Кафедра высшей нервной деятельности, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: ingapoletaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 16.08.2020 г.

После доработки 10.10.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Сравнивали поведение в тесте “открытое поле” у крыс двух линий, контрастных по проявлению судорог в ответ на звук (аудиогенная эпилепсия – АЭ). Эти линии (“4” и “0”) были выведены на основе единой гибридной популяции. Тест проводили перед серией экспозиций действию звука (21 день) и после нее. В ходе последовательных предъявлений звука у крыс линии “4” формировались миоклонические судороги, тогда как у крыс “0” АЭ и, соответственно, миоклонических судорог не было. В исходном тесте у крыс линии “4” уровень локомоции и исследовательской активности были выше, чем у крыс линии “0”. Во втором тесте у крыс линии “4” значимо изменились многие показатели поведения, отражая общее угнетение исследовательской активности и локомоции. У крыс линии “0”, подвергавшихся действию звука (но не обнаруживших признаков АЭ), поведение во втором тесте было более активным, чем в первом, отражая привыкание животных к обстановке опыта, однако сдвиги ряда показателей второго теста свидетельствовали о сложном характере изменений в уровне тревожности этих животных (как следствия серийного действия сильного звука). Сходный генетический фон двух линий крыс, контрастных по АЭ, позволяет заключить, что изменения поведения крыс линии “4” явились следствием индукции серии эпилептиформных феноменов АЭ. Данная пара линий может быть четкой генетической моделью судорожных состояний, позволяющей надежно оценивать эффекты и внешних воздействий, и фармакологических агентов.

Ключевые слова: аудиогенная эпилепсия, миоклонические судороги, киндлинг, тревожность, тест “открытое поле”, селектированные линии, генетический фон, крысы

DOI: 10.31857/S0044467721020118

ВВЕДЕНИЕ

Использование лабораторных моделей для исследования заболеваний человека и, в частности, суждение о наличии или отсутствии “коморбидности” в проявлении патологических признаков в поведении животных разных генотипов ставит вопрос о влиянии на эти явления генетического фона сравниваемых линий (García-Cairasco et al., 2017). Сопоставление проявлений аудиогенной эпилепсии (АЭ) с показателями поведения в тесте Порсолта и приподнятого крестообразного лабиринта у крыс 4 генотипов, попарно различавшихся по наличию или отсутствию аудиогенной эпилепсии (Sarkiso-

va et al., 2017), продемонстрировало четкое влияние генетического фона животных исследуемых генотипов. Было показано, что коморбидность АЭ с признаками депрессии и тревожности в поведении обнаружилась только в одной “паре” линий крыс (линия Крушинского-Молодкина, КМ, с интенсивной АЭ) – и крыс Вистар (нет АЭ). Однако в другой “паре” линий, в которой были линия “0” с отсутствием АЭ и линия “4” с максимальной интенсивностью АЭ (селектированные из одной гибридной популяции КМ × Вистар), такая коморбидность обнаружена не была. Эти данные не позволяют говорить об отсутствии подобной коморбидности, но показывают, что эта проблема достаточно слож-

на, поскольку в поведении животных выявляется существенная роль генетического фона линии.

В связи с этим для оценки влияния АЭ (точнее, влияния “аудиогенного миоклонуса”) на поведение крыс в тесте “открытое поле” были использованы крысы второй упоминавшейся выше пары линий. Обе эти линии (“4” и “0”) имеют общее происхождение (и более близкий друг к другу генетический фон). Их раздельное разведение насчитывает 36 поколений, тогда как крысы линии КМ и Вистар разводятся независимо в течение многих десятков поколений, начиная с конца 1940 г. Это обстоятельство не позволяет игнорировать возможное влияние на ЦНС значительного числа независимых мутаций, которые могли возникнуть и у КМ, и у Вистар. Сходный (или близкий) генетический фон сравниваемых линий позволяет делать более уверенные заключения о влиянии на поведение (или об отсутствии такого влияния) неврологических отклонений, связанных именно с АЭ. В данной работе приводятся результаты тестирования крыс в “открытом поле”, которое животные этих линий проходили дважды — до серийного ежедневного (21 день) предъявления сильного звука и после этого. В процессе такого эксперимента у крыс с предрасположенностью к АЭ развивается явление “аудиогенного киндлинга” (по аналогии с явлением киндлинга, или “раскачки”, при ритмической электростимуляции гиппокампа или миндалины). Эти быстрые “тикообразные” миоклонические судороги затрагивают лицевую мускулатуру, мышцы шеи, передних конечностей, а иногда и туловища (Федотова, Семиохина, 2002).

Формирование миоклонических судорог связано с вовлечением в процесс эпилептогенеза структур переднего мозга, в частности, гиппокампа, неокортекса и миндалины (Федотова, Семиохина, 2002; Garcia-Cairasco et al., 2017), что не может не сказаться на функции этих структур и, следовательно, на поведении животных. В связи с этим сравнение поведения крыс линий “0” и “4” в тесте “открытое поле” до и после “выработки” миоклонических судорог может показать, как формирование патологического процесса в переднем мозге (линия “4”) может повлиять на уровень локомоции, поведение “замирания” и исследовательскую активность животных по сравнению с влиянием серийной экспозиции животных действию звука без развития судорог

(линия “0”). Такое проводимое впервые сопоставление позволило выявить важные межлинейные различия в поведении, но в то же время продемонстрировало необходимость использования не одиночного теста “открытое поле”, а набора (батареи) тестов для более детального и информативного сравнения такого рода.

МЕТОДИКА

Экспериментальные животные. В работе были использованы 4-мес. крысы-самцы линии “4” (F36, $n = 14$) и линии “0” (F40, $n = 13$). Селекция линии “0” (на отсутствие АЭ при действии звука) была начата в середине 1990 г., селекция линии “4” была инициирована на основе крыс F4 линии “0”, проявлявших невысокую интенсивность АЭ. Началом этого селекционного эксперимента было получение гибридов F2 между крысами линии КМ и крысами Вистар, специально строго отобранными на отсутствие АЭ в ходе трехкратной экспозиции их действию звука с интервалами 4–6 дней (Федотова и др., 2012). Затем были проведены два последовательных возвратных скрещивания с крысами линии КМ, после чего была начата собственно селекция на отсутствие АЭ (см. ниже).

Эксперименты были проведены в соответствии с биоэтическими требованиями DIRECTIVE 2010/63/EU.

Аудиогенная эпилепсия (АЭ). Тестирование АЭ, а в дальнейшем многократная экспозиция всех животных действию звука в течение 21 дня, проводились в звукоприглушающей камере (из твердого пластика). Использовали звук силой 120 дБ (аудиторный звонок). Через 6–9 сек у крыс линии “4” начиналось развитие типичного припадка АЭ: стадия быстрого (клонического) бега, затем клонические и тонические судороги, захватывающие все мышцы туловища и конечностей. У всех крыс линии “4” интенсивность приступа АЭ была максимальной. Ежедневная экспозиция крыс этой линии действию звука привела к появлению судорог другого типа — миоклонических (Poletaeva et al., 2017), которые проявлялись сразу после окончания тонического судорожного припадка. Их первое появление у некоторых животных было отмечено на 8-й день данной серии, но на 9-й день миоклонические судороги были зарегистрированы у всех животных линии “4”. У крыс линии “0” аналогичные воздействия никаких проявле-

ний АЭ не вызвали ни у одного животного (ни генерализованного припадка, ни мио-клонических судорог).

Тест “открытое поле”. Изготовленная из жесткого пластика установка “открытого поля” имела диаметр арены 1.5 м с высотой стенок 50 см. Пол арены был расчерчен на квадраты со стороной 10 см. Тестирование проводили в отдельном помещении при освещенности 50–60 люкс. Животное помещали в центр арены на 3 мин. Показатели поведения вводили в компьютер online в полуавтоматическом режиме (программа М.Г. Плескачевой). Регистрировали число пересеченных сторон квадратов на периферии арены и в ее центре, число эпизодов и длительность как эпизодов замирания, так и чистки шерсти (груминга), число вертикальных стоек и болюсов дефекации.

Оценка статистической значимости различий была проведена с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Показатели 1-го теста “открытое поле” были получены за 1 день до начала ежедневной экспозиции крыс обеих линий действию звука. На следующий день после окончания этой серии тест “открытое поле” был проведен повторно. Ежедневное действие сильного звука в течение длительного периода как несомненно негативного для состояния организма фактора могло вызвать изменения в физическом состоянии животных обеих линий. Никаких изменений шерстного покрова, состояния кожи или других внешних признаков неблагоприятных изменений у крыс, использованных в эксперименте, обнаружено не было. Потери веса тела у крыс обеих линий не было, было отмечено небольшое (статистически незначимое) его увеличение. У крыс линии “4” – с 383.1 ± 9.5 г до 392 ± 10.4 г, у крыс линии “0” – с 390 ± 90.1 г до 415.7 ± 9.6 г.

Результаты двух предъявлений теста сравнивали как внутри каждой линии (до и после воздействия), так и между линиями.

Сравнение показателей поведения крыс линий “4” и “0” в тесте “открытого поля” до начала ежедневных экспозиций действию звука

Число пересечений сторон квадратов на периферии арены за 1-ю минуту теста было статистически значимо больше у крыс линии

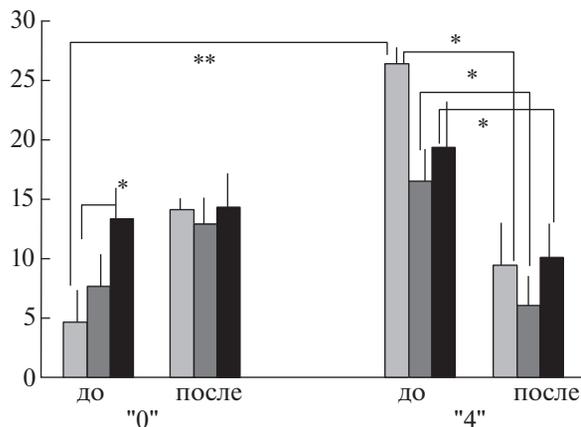


Рис. 1. Число пересечений сторон квадратов на периферии арены “открытого поля” у крыс линий “0” и “4” по 3 мин теста до и после звуковых экспозиций. Светло-серые столбики – 1-я минута, темно-серые – 2-я минута, черные – 3-я минута теста. *, ** – статистически значимое различие между показателями ($p < 0.05$ и 0.01, критерий Манна–Уитни).

Fig. 1. The numbers of square sides crossed in the “open field” arena periphery by rats of lines “0” and “4” in 3 min before and after sound exposures. Light grey columns – 1st min, dark grey ones – 2nd min, black – 3rd min. *, ** significant difference in scores ($p < 0.05$ and 0.01, Mann–Witney crit.).

“4”, по сравнению с линией “0” ($p < 0.01$, см. рис. 1). Таким образом, общий уровень двигательной активности в исходном, “фоновом” состоянии был выше у крыс линии “4”. Такие же различия были обнаружены и по суммарным показателям локомоции за 3 мин теста. Общий паттерн различий в локомоторной активности (как межлинейных, так и для каждой линии между двумя тестами) представлен на рис. 1.

Число пересеченных сторон “центральных” квадратов (область из 16 квадратов в середине арены) также было несколько (незначимо) выше у крыс линии “4”: 8.31 ± 1.13 , “0” – 6.36 ± 1.08 . Эти различия можно трактовать как отсутствие значительных межлинейных различий в избегании центра “поля”, т.е. в тревожности этих животных, развивающейся после помещения животного на освещенную открытую площадку.

Межлинейные различия в “фоновом” поведении крыс этих линий обнаружили и в числе вертикальных стоек, наиболее четко выраженные в 1-ю и 2-ю минуту теста. За 3 мин теста число стоек у крыс линий “0” и “4” также статистически значимо различалось и было выше у крыс линии “4”: 6.23 ± 0.86 , “0” – 1.35 ± 0.83 ($p < 0.01$). Следует отметить в

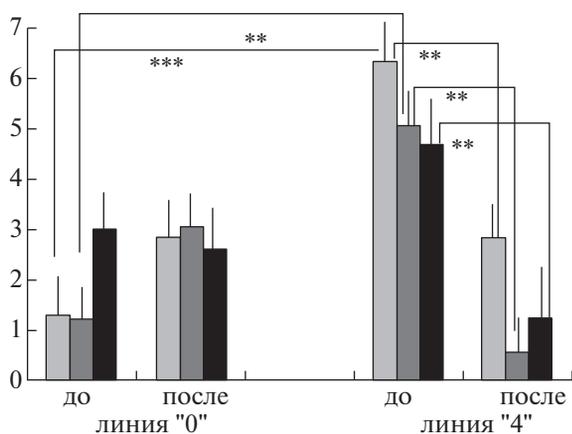


Рис. 2. Число вертикальных стоек в тесте “Открытое поле” у крыс двух линий до и после серии звуковых экспозиций, вызвавшей миоклонические судороги у крыс линии “4”. Обозначения как на рис. 1, **, *** – статистически значимые различия ($p < 0.01$ и 0.001).

Fig. 2. The numbers of rearings in the “open field” test in rats of two lines before and after the sound exposure which provoked the myoclonic seizures in line “4” rats. Designations as in fig. 1. **, *** – significant differences ($p < 0.01$ and 0.001).

целом невысокий уровень исследовательской активности у крыс обеих линий (рис. 2). Следует отметить, что в первом тесте “динамика” числа стоек за 3 последовательные минуты пребывания в “открытом поле” у крыс линии “0” и линии “4” была противоположной – у крыс линии “0” число стоек стало больше в 3-ю минуту, тогда как у другой линии обнаружилось некоторое снижение. По всей видимости, для крыс линии “0” новая обстановка вызвала подавление исследовательских движений (и проявление замирания, см. ниже), тогда как у линии “4” этого не произошло. Возможно, что это отражает наличие межлинейных различий в “фоновом” поведении крыс этих линий.

Число эпизодов груминга как показатель “конфликта” между тревожностью и исследовательским поведением (Delprato et al., 2017) было статистически незначимо ниже у крыс “0”. У “4” – 1.38 ± 0.38 , у “0” – 0.78 ± 0.37 . Время, в течение которого животные чистили шерсть, у крыс двух исследуемых линий практически не различалось (у “4” – 1.31 ± 0.98 с, у “0” – 1.79 ± 0.95 с).

Число эпизодов замирания (как показатель страха-тревоги при помещении животного на открытую арену) за 1-ю минуту теста было статистически значимо выше у крыс линии “0” (у “4” – 0.38 ± 0.39 , у “0” – 2.0 ± 0 , $p <$

< 0.01). Суммарное время замирания было также значимо выше у крыс линии “0” (у “4” – 0.50 ± 2.47 с, у “0” – 8.48 ± 2.38 с, $p < 0.01$). Это свидетельствует о более высокой тревожности крыс линии “0” в обстановке теста “открытое поле” при их первом помещении на арену. Об этом же свидетельствуют и несколько более высокие показатели дефекации (как проявления эмоциональной реактивности, у линии “4” – 0.38 ± 0.25 , у “0” – 0.57 ± 0.24 , различия недостоверны). Как “знак” межлинейных различий, так и абсолютные величины показателей поведения за 2-ю и 3-ю минуту теста были сходны с данными по 1-й минуте.

Изменения поведения крыс двух линий в тесте “открытое поле” после серии экспозиций действию сильного звука

Крысы линии “4”. У этих животных поведение в “открытом поле” после выработки аудиогенных миоклонических судорог претерпело значительные изменения. Произошло резкое (и статистически значимое, $p < 0.05$) снижение уровня локомоторной активности, выразившееся в снижении числа пересечений сторон квадратов на периферии арены как для каждой из минут теста (см. рис. 1), так и суммарно за все время теста (суммарные данные: 1-й тест – 34.91 ± 4.02 , 2-й тест – 14.67 ± 3.85 , $p < 0.01$). Такое же различие в числе пересечений сторон квадратов в центре арены не было значимым (тенденция, $p = 0.065$). Таким образом, после ежедневных припадков АЭ у крыс линии “4” произошло резкое снижение локомоторной активности: число вертикальных стоек (как маркер исследовательской активности животного) во втором тесте резко и статистически значимо ($p < 0.01$) стало ниже (рис. 2).

Эпизодов груминга у крыс этой линии стало статистически значимо больше во втором тесте (1-я минута, $p = 0.013$): 1-й тест – 1.18 ± 0.43 , 2-й тест – 3.00 ± 0.42 ($p < 0.05$). Время, занятое грумингом, во втором тесте также статистически значимо увеличилось ($p < 0.01$) (1-й тест – 0.80 ± 2.54 с, 2-й тест – 10.87 ± 2.44 с). Число эпизодов замирания между тестами не различалось, но время замирания (проявление тревожной реакции на обстановку теста) в 1-ю минуту теста статистически значимо увеличилось: 1-й тест – 0.39 ± 3.51 с, 2-й тест – 14.65 ± 3.36 с ($p < 0.05$).

Крысы линии “0”. У крыс этой линии различия в показателях теста “открытое поле” до и

после звуковых воздействий были практически во всех случаях статистически незначимыми, за одним исключением. Уровень дефекации (число болюсов суммарно за 3 мин теста) у крыс линии “0” достоверно снизился (1-й тест – 1.6 ± 0.4 , 2-й тест – 0.4 ± 0.4 , $p < 0.05$). Это может быть свидетельством снижения уровня тревожности у крыс “0” ко 2-му тесту, хотя делать этот вывод на основании только данного показателя может быть не очень надежно, поскольку другие индексы тревожности у этих животных не свидетельствуют о снижении тревожности. Отметим, что суммарно за 3 мин теста локомоторная активность во 2-м тесте стала незначимо выше (1-й тест – 36.69 ± 9.26 , 2-й тест – 56.42 ± 9.64). Отсутствие статистически значимых различий между показателями двух тестов у крыс линии “0” отражает, по всей видимости, большой индивидуальный разброс этих показателей. Это, в свою очередь, может быть связано с разным влиянием дискомфорта воздействия (серии звуковых экспозиций) на этих крыс. Известно, что в тесте “открытого поля” реакцией животного может быть как повышенная локомоция (реакция “панического бега”), так и “затаивание” (Edut, Eilam, 2004; Miguel et al., 2010; Sun et al., 2020)]. Оказалось, что число эпизодов замирания за 3 мин теста у крыс линии “0” при повторном тестировании стало больше (5.8 ± 1.0 и 7.3 ± 1.0), как стало больше и число эпизодов груминга (2.9 ± 0.7 и 4.3 ± 0.8), т.е. действие сильного звука отразилось на этих показателях. Из этого следует, что суждение об изменении такой “внутренней переменной”, как уровень тревожности следует делать на основе показателей не одного теста, а их батареи, что в данной работе сделано не было.

Сравнение показателей поведения крыс двух линий в тесте “открытого поля” у крыс после множественных ежедневных экспозиций действию звука

Число квадратов, пересеченных в 1-ю минуту теста, было несколько (статистически незначимо) выше у крыс линии “0”. Число стоек в 1-ю минуту теста было почти одинаковым, а эпизодов груминга было статистически значимо больше у крыс линии “4” (“4” – 3.0 ± 0.46 , “0” – 1.2 ± 0.43 , $p < 0.01$). Время, занятное грумингом в 1-ю минуту теста, также было у них больше: линия “4” – 10.87 ± 2.7 с, линия “0” – 3.2 ± 2.5 с, $p < 0.05$). Длительность эпизодов замирания была больше у крыс ли-

нии “4”, т.е. их испуг проявлялся в более длительном и частом замирании. У крыс линии “4” это было 10.58 ± 3.52 с, у крыс линии “0” – 5.01 ± 3.38 с. Данные за 3 мин теста имели, в целом, такой же “рисунок” межлинейных различий, как и в 1-ю минуту теста.

В то же время стоек (за 3 мин суммарно) у крыс линии “0” стало статистически значимо больше, чем у линии “4” (8.7 ± 1.2 и 2.5 ± 1.4 , $p < 0.01$), число болюсов дефекации было больше у крыс линии “4” (2.0 ± 0.4 и 0.7 ± 0.4 , $p < 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

И межлинейные сравнения поведения в тесте “открытого поля”, и сравнение этих показателей в каждой линии “до” и “после” многократных экспозиций действию звука показали, что в “фоне” крысы линии “0” были значительно менее активны и обнаруживали несколько более выраженную тревожность, чем крысы линии “4”. В ходе множественных предъявлений звука у крыс линии “0” не было проявлений АЭ, тогда как у крыс “4” были и тонические, и миоклонические судорожные припадки. Поведение крыс линии “0” во 2-м тесте свидетельствует о проявлении у них “привыкания” к обстановке теста – возросла их двигательная активность и снизились знаки тревожности (стало больше исследовательских стоек, произошло снижение уровня дефекации и др.). Поведение крыс линии “4” во 2-м тесте изменилось противоположным образом. У них достоверно снизились и уровень локомоции, и число вертикальных стоек, а показатели тревожности – усилились. Таким образом, в противоположность крысам “0” (у которых поведение стало более активным), у крыс “4” после серии судорожных припадков имело место угнетение активности, которое следует отнести за счет регулярного проявления судорожных состояний.

Рисунки 1 и 2 четко показывают, что изначально существовавшие (1-й тест) межлинейные различия приобретают во 2-м тесте другой “знак”. Подавление локомоции и исследовательской активности у крыс линии “4” после длительной серии индуцированных звуком судорожных припадков и отсутствие такого феномена у крыс линии “0” могут быть указанием на реальное существование связи между судорожными феноменами АЭ и “депрессивно-подобным” феноменом в виде изменившейся картины теста у линии “4”.

У крыс американской линии GEPR-3 (с невысокой интенсивностью судорог АЭ) была показана ассоциация АЭ и особенностей поведения (при сопоставлении с показателями исходной линии Sprague-Dawley, в частности, в тесте “открытого поля”). Однако, как уже обсуждалось выше, такое сопоставление не учитывает возможных различий в генетическом фоне сравниваемых групп. Данных по такой ассоциации между крысами Sprague-Dawley и крысами линии GEPR-9 (у которой судороги АЭ более интенсивны) авторы не приводят (Aguilar et al., 2018). Сопоставление поведения крыс бразильской линии WAR (Wistar Audiogenic Rats) с исходной популяцией Wistar позволило выявить особенности поведения крыс с АЭ, однако прямых свидетельств коморбидности АЭ с проявлениями депрессии и тревожности найдено не было (Castro et al., 2017). Влияние генетического фона линии (точнее, особенностей генотипа Wistar и Sprague-Dawley, т.е. линий, служивших исходными популяциями для селекции на АЭ) выявилось в новом морфологическом исследовании мозга двух линий с АЭ: GEPR-3 и WAR (Lee et al., 2018). При практически полном сходстве фенотипа АЭ, у этих линий различались размеры ряда структур мозга, связанных с развитием судорог, характерных для АЭ. Понятие “генетический фон (genetic background) предполагает особенности набора генов одной линии в отличие от такового другой, которые могут быть причиной различий в эффектах идентичного воздействия. Показано, например, что генотип линии может определять особенности реакции мозга на изменения микробиоты после активации иммунной системы беременной самки мыши (Morais et al., 2018). Изменение генотипа (нокауты и нокины) может неодинаково изменять поведение животных с разным генетическим фоном (Löscher et al., 2017; Meng et al., 2018).

Отметим также, что ни в одном исследовании не рассматривался вопрос о различиях во влиянии на поведение крыс “простой” экспозиции серии звуковых воздействий (у животных без АЭ) с поведением животных после судорожных припадков, развивавшихся вследствие такого воздействия. Результаты такого анализа, представленные в настоящей статье, являются в этом отношении приоритетными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя представленные данные, следует отметить, что АЭ, как специфический тип

рефлекторно вызванного судорожного состояния, представляет собой достаточно распространенный феномен, который успешно используется в моделировании судорог в интересах клинических исследований. У животных с предрасположенностью к развитию судорог обнаруживаются каналопатии (есть отклонения в строении и функции ионных каналов), причем во многих случаях эта патология оказывается специфичной для определенных отделов мозга, что характерно также и для ряда форм эпилепсии человека. Следуя современной концепции “эндофенотипов” (Gould, Gottesman, 2006), можно с уверенностью говорить о существовании эндофенотипа аудиогенной эпилепсии, дальнейшее подробное исследование которого с большой вероятностью даст много четких данных и по эпилептогенезу в целом, и по особенностям функции ЦНС у животных с АЭ (Полетаева и др., 2017). Важность такого показателя, как генетический фон, при оценке информативности моделей судорожных состояний достаточно велика.

Работа поддержана РФФИ, грант № 18-05-00173 и Госпрограммой № ААА-А16-1160216600515-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Полетаева И.И., Костына З.А., Сурина Н.М., Федотова И.Б., Зорина З.А. Генетическая линия крыс Крушинского–Молодкиной как уникальная экспериментальная модель судорожных состояний. Вавил. журн. генет. селек. 2017. 21 (4): 427–434.
<https://doi.org/10.18699/VJ17.261>
- Федотова И.Б., Семюхина А.Ф. Изменения аудиогенной эпилепсии и миоклонуса у крыс линии КМ. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2002. 52 (2): 261–265.
- Федотова И.Б., Костына З.А., Сурина Н.М., Полетаева И.И. Селекция лабораторных крыс на признак “отсутствие предрасположенности к аудиогенной эпилепсии”. Генетика. 2012. 48 (6): 685–691.
- Aguilar B.L., Malkova L., N’Gouemo P., Forcelli P.A. Genetically epilepsy-prone rats display anxiety-like behaviors and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy. Front. Neurol. 2018. 9:476.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00476>
- Castro G.P., Medeiros D.C., Guarnieri L.O., Mourão F.A.G., Pinto H.P.P., Pereira G.S., Moraes M.F.D. Wistar audiogenic rats display abnormal behavioral traits associated with artificial selection for seizure susceptibility. Epilepsy Behav. 2017. 71 (Pt B): 243–249.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.039>
- Delprato A., Algéo M.P., Bonheur B., Bubier J.A., Lu L., Williams R.W., Chesler E.J., Crusio W.E.

- QTL and systems genetics analysis of mouse grooming and behavioral responses to novelty in an open field. *Genes Brain Behav.* 2017. 16 (8): 790–799.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12392>
- Edut S., Eilam D.* Protean behavior under barn-owl attack: voles alternate between freezing and fleeing and spiny mice flee in alternating patterns. *Behav Brain Res.* 2004. 155 (2): 207–216.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.04.018>
- Garcia-Cairasco N., Umeoka E.H.L., Cortes de Oliveira J.A.* The Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain and its contributions to epileptology and related comorbidities: History and perspectives. *Epilepsy Behav.* 2017; 71 (Pt B): 250–273.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.001>
- Gould T.D., Gottesman I.I.* Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav.* 2006 5 (2): 113–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2005.00186>
- Lee Y., Rodriguez O.C., Albanese C., Santos V.R., Cortes de Oliveira J.A., Donatti A.L.F., Fernandes A., Garcia-Cairasco N., N'Gouemo P., Forcelli P.A.* Divergent brain changes in two audiogenic rat strains: A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging comparison of the genetically epilepsy prone rat (GEPR-3) and the Wistar Audiogenic Rat (WAR). *Neurobiol Dis.* 2018 Mar; 111: 80–90.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.12.014>
- Löscher W., Ferland R.J., Ferraro T.N.* The relevance of inter- and intrastain differences in mice and rats and their implications for models of seizures and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017. 73: 214–235.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.05.040>
- Meng X.W., Wang J., Ma Q.W.* The genetic background and application of Down syndrome mouse models. *Yi Chuan.* 2018. 40 (3): 207–217.
<https://doi.org/10.16288/j.ycz.17-279>
- Morais L.H., Felice D., Golubeva A.V., Moloney G., Dinan T.G., Cryan J.F.* Strain differences in the susceptibility to the gut-brain axis and neurobehavioural alterations induced by maternal immune activation in mice. *Behav. Pharmacol.* 2018. 29 (2 and 3-Spec Issue): 181–198.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000374>
- Miguel T.L., Pobbe R.L., Spiacchi Jn A., Zangrossi Jn H.* Dorsal raphe nucleus regulation of a panic-like defensive behavior evoked by chemical stimulation of the rat dorsal periaqueductal gray matter. *Behav. Brain Res.* 2010. 213 (2): 195–200.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.04.055>
- Poletaeva I.I., Surina N.M., Kostina Z.A., Perepelkina O.V., Fedotova I.B.* The rats of Krushinsky-Molodkina strain. Study of audiogenic epilepsy during 65 years. *Epilepsy Behav.* 2017. 71 (Pt B): 130–141.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.072>
- Sarkisova K.Y., Fedotova I.B., Surina N.M., Nikolaev G.M., Perepelkina O.V., Kostina Z.A., Poletaeva I.I.* *Epilepsy Behav.* 2017. 68: 95–102.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.025>
- Sun Y., Gooch H., Sah P.* Fear conditioning and the basolateral amygdala. *F1000 Res.* 2020 Jan 28;9: F1000 Faculty Rev-53.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.21201.1>

BEHAVIOR OF RATS FROM TWO STRAINS CONTRASTING BY “AUDIOGENIC EPILEPSY” TRAIT

N. M. Surina^a, G. M. Nikolaev^a, I. I. Poletaeva^{a,#}, and I. B. Fedotova^a

^a Department of Higher Nervous Activity, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

[#]e-mail: ingapoletaeva@mail.ru

“Open field” behavior was compared in rats of two strains, contrasting by the expression of seizures in response to sound (audiogenic epilepsy, AE). These strains (“4” and “0”) were bred using the single hybrid population. The test had been presented before the series (21 days) of the successive sound exposures and after this treatment. Rats of strain “4” developed the myoclonic seizures (kindling) in the course of serial sound exposures, while no signs of AE were noted in strain “0”. The rat “4” locomotion and exploration indices were higher than in “0” in the initial test. Many behavioral indices in strain “4” rats changed significantly, reflecting the general inhibition of locomotion and exploration. In strain “0” rats (which were exposed to sound but did not develop AE signs) the behavior in the second test had been more active than in the first one revealing the effect of habituation, although some indices of the second test demonstrated the certain increase in anxiety. The genetic backgrounds of these strains, contrasting by AE, were close to one another, and this permits to conclude that behavioral changes in rats of strain “4” were the result of series of AE phenomena displayed. This pair of strains could be used as the accurate model of seizure states which would permit to evaluate reliably the effects of both – environmental influences and pharmacological agents.

Keywords: audiogenic epilepsy, myoclonic seizures, kindling, anxiety, open field test, selected strains, genetic background, rat

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

УДК 612.821.6

**ОКСИД АЗОТА НЕОБХОДИМ ДЛЯ ЛАБИЛИЗАЦИИ
(ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ) ОБСТАНОВОЧНОЙ ПАМЯТИ У КРЫС**

© 2021 г. А. Х. Винарская¹, А. Б. Зюзина^{1,*}, П. М. Балабан¹

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

*e-mail: lucky-a89@mail.ru

Поступила в редакцию 05.10.2020 г.

После доработки 18.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Хорошо известно, что оксид азота (NO) участвует в формировании сигнальной памяти на стимулы разной модальности. Мы исследовали участие оксида азота в процессе реконсолидации (повторной консолидации долговременной памяти при напоминании) условно-рефлекторной обстановочной памяти страха у крыс. После одного сеанса обучения животные демонстрировали достоверное увеличение замирания при предъявлении условного контекста. Реактивация этой памяти на фоне блокады синтеза новых белков циклогексимидом приводила к достоверному снижению времени замирания на условный контекст у крыс. Введение селективного блокатора нейрональной NO-синтазы 3-бром-7-индазола в условиях реактивации памяти на фоне блокады синтеза белка предотвращало ослабление условно-рефлекторной реакции замирания, что было показано при последующем тестировании животных в условном контексте. Вместе с тем введение 3-бром-7-индазола без реактивации не вызывало достоверных изменений в показателях условно-рефлекторного замирания у крыс. Полученные результаты позволяют предположить, что оксид азота участвует в лабилизации условно-рефлекторной обстановочной памяти страха при напоминании и, следовательно, является необходимым компонентом запуска процесса реконсолидации.

Ключевые слова: условно-рефлекторный страх, обстановочная память, реконсолидация, оксид азота (NO), NO-синтаза, циклогексимид

DOI: 10.31857/S004446772102012X

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, существующая стабильная консолидированная память может быть изменена после реактивации памяти (напоминания) (Haubrich, Nader, 2018), в результате чего наблюдается временная лабилизация (дестабилизация) памяти и запускается процесс повторной консолидации (реконсолидации) (Lee et al., 2017; Kida, 2019). На этапе лабилизации память становится восприимчивой (лабильной) к действию амнестических агентов и требует синтеза белка для своей стабилизации (Nader et al., 2000). Важно подчеркнуть, что только в лабильном состоянии после реактивации (напоминания) память может быть восприимчива к внешним воздействиям. Так, в ра-

боте Мизанина (Misanin et al., 1968) было показано, что электрошок, примененный после предъявления условного стимула, приводил к амнезии у обученных животных, в то время как электрошок без напоминания не приводил к изменениям в памяти.

В ряде исследований было показано, что для перехода памяти из стабильного в лабильное состояние в результате реактивации необходимо участие оксида азота. Его роль в механизмах синаптической пластичности, обучении и памяти неоднократно описывалась (Antonov et al., 2007; Lisboa et al., 2015; Bradley, Steinert, 2016; Chen et al., 2016; Hott et al., 2017; Li et al., 2017; Zhang et al., 2017; Cai et al., 2018; Dyer et al., 2019; Noriega-Prieto et al., 2019; Bingor et al., 2020; Song et al., 2020).

Недавно на наземных моллюсках было показано, что оксид азота необходим для дестабилизации (лабилизации) обстановочной памяти и запуска процесса реконсолидации (Balaban et al., 2014). Балабан с коллегами продемонстрировали, что реактивация памяти при комбинированном введении блокатора синтеза белка анизомицина и ингибиторов NO-синтазы (или скавенджеров оксида азота) не приводила к ухудшению долговременной обстановочной памяти, т.е. реконсолидация не запускалась в отсутствие оксида азота, в то время как введение анизомицина до или сразу после реактивации памяти достоверно ухудшало обстановочную оборонительную память (Gainutdinova et al., 2006; Balaban et al., 2014). Схожие данные о роли оксида азота в реконсолидации памяти у грызунов были получены Баль и соавт. (Bal et al., 2017a). Они продемонстрировали, что при напоминании (реактивации памяти) в условиях блокады синтеза белка введение селективных блокаторов нейрональной NO-синтазы 3-бром-7-нитроиндазол (3-бр7-ни) или ARL предотвращало ухудшение памяти на сигнальный стимул. Исследований по изучению роли NO в запуске процесса реконсолидации обстановочной памяти у грызунов не проводилось. Кроме того, Баль и соавт. (Bal et al., 2017b) удалось показать, что оксид азота может регулировать убиквитин-зависимую протеасомную деградацию белков в культивированных нейронах гиппокампа, что можно рассматривать наряду с локальным нитрозилированием белков в синапсе как предположительный механизм, благодаря которому оксид азота обеспечивает дестабилизацию памяти после реактивации.

Основываясь на предыдущих исследованиях роли оксида азота в реконсолидации долговременной сигнальной и обстановочной памяти у различных видов животных, мы предположили, что реактивация памяти (напоминание) индуцирует производство оксида азота за счет активации NO-синтазы. Далее оксид азота запускает процесс лабилизации (дестабилизации) памяти, что делает возможным модификацию реактивированной памяти с дальнейшей повторной консолидацией (реконсолидацией) памяти. В настоящем исследовании мы проверили данную гипотезу о вовлечении оксида азота в процесс лабилизации контекстной памяти при реконсолидации, используя процедуру напоминания. Задачей данного исследова-

ния было определить влияние системного введения селективного ингибитора нейрональной NO-синтазы 3-бр7-ни на поддержание и реконсолидацию условно-рефлекторного обстановочного страха у крыс, а также расширить имеющиеся литературные сведения о роли оксида азота в процессах памяти. Мы провели эксперименты по выработке условно-рефлекторной обстановочной памяти страха у крыс линии Long-Evans. Обнаружено, что блокада синтеза белка циклогексимидом (ЦГМ) при напоминании приводила к нарушению долговременной контекстной памяти в соответствии с ранее показанными эффектами ингибиторов синтеза белка. Однако одновременная блокада синтеза белка и синтеза оксида азота нейрональной NO-синтазой предотвращала ухудшение долговременной памяти об обстановке. Полученные данные совпадают с результатами, полученными для сигнальной памяти у грызунов (Bal et al., 2017a), и позволяют предположить, что синтез оксида азота может регулировать реконсолидацию, обеспечивая лабилизацию (дестабилизацию) сигнальной и контекстной памяти при напоминании.

МЕТОДИКА

Объект исследования

Опыты проводили на 32 крысах-самцах линии Long-Evans массой 260–360 г, полученных из филиала института биоорганической химии РАН в Пушкино. Животных содержали в виварии при обычном 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. В экспериментах соблюдали принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского Сообщества (2010/63/EU), и положения ИВНД и НФ РАН о работе с экспериментальными животными.

Введение веществ

Ингибитор синтеза белка ЦГМ (Sigma-Aldrich) растворяли в 0.9% NaCl и вводили подкожно в дозе 2.8 мг/кг. Селективный ингибитор нейрональной NO-синтазы 3-бром-7-нитроиндазол (3-бр7-ни) (Enzo Life Sciences) растворяли в 100% ДМСО и вводили внутривентрикулярно в дозе 10 мг/кг. Все препараты вводили сразу после напоминания в объеме 0.1 мл на 100 г веса тела крыс. Контрольные препараты вводили подкожно (физиологиче-

ский раствор для ЦГМ) и внутрибрюшинно (100% ДМСО для 3-бр7-ни).

*Выработка и тестирование
условно-рефлекторного страха*

Опыты проводили в камере Startle and Fear Combined System производства PanLab Harvard Apparatus. Внутренняя камера размером 28 × 28 × 28 см, куда помещали животное, располагалась на 4 датчиках, фиксирующих движения крысы. В экспериментах использовали определенный вид контекста: темные стены + решетчатый пол. Животных обучали и тестировали в одном и том же контексте. При обучении после 120-секундного исследовательского периода (тест T0) предъявляли два электрокожных раздражения лап через решетку пола (1 с, 0.06 мА) с 30-с межстимульным интервалом, после чего следовал 30-с исследовательский период (рис. 1 (а)). Через 24 ч после обучения тестировали условно-рефлекторный страх в условном контексте (тест T1), при этом животных помещали в условный контекст на 180 с. На основании времени замирания в тесте T1 судили об успешности обучения. Немедленно после теста T1 животным вводили либо ДМСО/физиологический раствор (группа “контроль”, $n = 14$), либо ДМСО/ЦГМ (группа ЦГМ, $n = 8$), либо 3-бр7-ни/ЦГМ (группа 3-бр7-ни + ЦГМ, $n = 5$), либо 3-бр7-ни/физиологический раствор (группа 3-бр7-ни, $n = 5$). Через 24 ч после введения веществ животных снова помещали в условный контекст на 180 с для тестирования (тест T2). Через 14 дней (день 17) животные всех групп были помещены в условный контекст на 180 с для тестирования (тест T3) (рис. 1 (б)).

Активность каждой крысы записывали на видео и количественно оценивали в режиме офлайн. Память на условный стимул измерялась как замирание, прекращение движения помимо дыхания. Подсчитывали процент времени замирания от общего времени нахождения в условном контексте ((продолжительность замирания/общая продолжительность) × 100).

Статистическая обработка данных

Для статистической оценки учитывались только животные, которые пережили все этапы исследования. Ни одно здоровое животное не было исключено из наших расчетов. Как правило, смертность от ЦГМ составляла

примерно 30% от всех крыс, которым вводили ЦГМ.

При сопоставлении времени замирания крыс в процессе выработки и тестирования условно-рефлекторного страха у крыс разных групп использовали дисперсионный анализ (ANOVA/MANOVA), когда исследуемая переменная представлена несколькими измерениями. Исследовали влияние фактора “группы” при выработке рефлекса и при последующих тестированиях. При post hoc анализе использовали критерий Бонферрони. Для обработки результатов использовали стандартную программу STATISTICA 10.0. Все данные представлены как среднее значение ± S.E.M. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящем исследовании мы проверили гипотезу о вовлечении оксида азота в процесс лабильности контекстной памяти при реконсолидации, используя процедуру напоминания. Как показано на рис. 1 (в), все группы крыс демонстрировали схожие низкие показатели замирания до обучения. Предъявление двух электрокожных раздражений лап в условном контексте привело к достоверному увеличению замирания во всех группах ($F(1,28) = 485.78, p < 0.001$ для эффекта тестового испытания). Сразу после T1 крысам вводили вещества. При тестировании через 24 ч после введения препаратов (тест T2) ANOVA выявил достоверный основной эффект группы (T2, $F(3,28) = 7.939, p < 0.001$). Post-hoc-сравнения показали, что группа ЦГМ показала достоверно меньшее замирание по сравнению с контрольной группой ($p < 0.0001$), с группой 3-бр7-ни+ЦГМ ($p = 0.0020$), а также с группой 3-бр7-ни ($p = 0.0003$). Процент замирания групп “контроль”, 3-бр7-ни+ЦГМ и 3-бр7-ни не различался в тестовой сессии T2. При тестировании спустя 14 дней (тест T3) ANOVA выявил достоверный основной эффект группы (T2, $F(3,28) = 19.588, p < 0.001$). Крысы из группы ЦГМ по-прежнему демонстрировали достоверно более слабую реакцию замирания на условный контекст, чем контрольные животные (post-hoc анализ, $p < 0.0001$), животные группы 3-бр7-ни + ЦГМ (post-hoc анализ, $p < 0.0001$), и животные группы 3-бр7-ни (post-hoc анализ, $p < 0.0001$). Post-hoc анализ не выявил различий между уровнем замирания животных групп “контроль”, 3-бр7-ни+ЦГМ и 3-бр7-

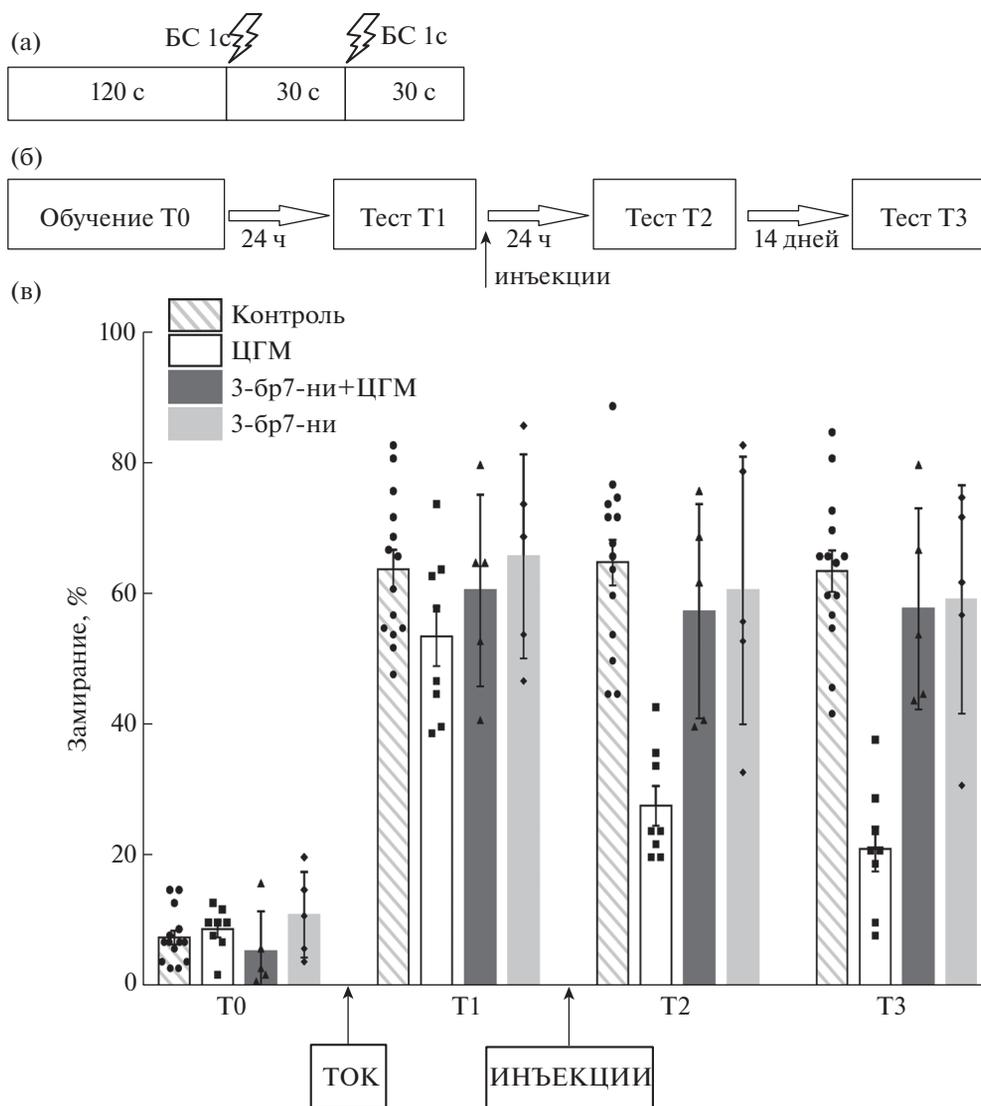


Рис. 1. (а) – Протокол обучения. БС – безусловный раздражитель, электрошок. (б) – Протокол эксперимента. T0 – тест до обучения, T1 – тест 24 ч после обучения (препараты вводили сразу после реактивации памяти – теста T1), T2 – тест 24 ч после введения препаратов, T3 – тест спустя 15 дней после введения препаратов. (в) – Усредненные данные о влиянии селективного ингибитора NO-синтазы 3-бр7-ни и блокатора синтеза белка ЦГМ на реконсолидацию памяти. Крысы, получавшие ЦГМ ($n = 8$) сразу после напоминания (тест T1), показали достоверное снижение реакции замирания в тестах T2 и T3. Введение 3-бр7-ни одновременно с ЦГМ предотвращало ослабление условно-рефлекторной реакции замирания при последующем тестировании животных (тест T2, T3, группа 3-бр7-ни+ЦГМ, $n = 5$). Введение 3-бр7-ни не вызвало достоверных изменений в показателях условно-рефлекторного замирания у крыс (группа 3-бр7-ни, $n = 5$). Контрольная группа ($n = 14$) демонстрировала хорошую память на протяжении всех тестовых сессий. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. По оси ординат процент времени замирания. Достоверность была установлена на уровне $p < 0.05$.

Fig. 1. (a) – Training protocol. US – unconditioned stimulus, foot shock. (b) – Schematic representation of the experiment protocol. T0 – test before training, T1 – test 24 hr after training (drugs were administered immediately after memory reactivation – test T1), T2 – test 24 hr after drug administration, T3 – test 15 days after drug administration. (v) – Averaged data on effects of the NO-synthase selective inhibitor 3-bromo-7-indazole and protein synthesis blocker cycloheximide on memory reconsolidation. Rats that received cycloheximide (group CXM, $n = 8$) immediately after the reminder (test T1) showed a significant decrease in the freezing level in tests T2, T3. Administration of 3-bromo-7-nitroindazole simultaneously with cycloheximide prevented weakening of the conditioned freezing response during subsequent testing T2, T3 (group 3-br7ni + CXM, $n = 5$). 3-bromo-7-indazole administration only did not cause significant changes in a conditioned freezing response in rats (group 3-br7-ni, $n = 5$). The control group ($n = 14$) demonstrated good memory throughout all test sessions. Data are presented as means \pm SEM. The significance was set at $p < 0.05$.

ни. Животные этих групп демонстрировали высокие показатели замирания (хорошую память) на протяжении всех тестовых сессий.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что одновременная блокада активности NO-синтазы и синтеза белка после реактивации памяти предотвращает ухудшение памяти, которое обычно наблюдалось при реактивации памяти при блокаде синтеза белка. Наши результаты предполагают, что синтез оксида азота необходим для дестабилизации памяти.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время существует множество доказательств участия оксида азота в синаптической пластичности, обучении и памяти (Antonov et al., 2007; Lisboa et al., 2015; Bradley, Steinert, 2016; Chen et al., 2016; Hott et al., 2017; Li et al., 2017; Zhang et al., 2017; Cai et al., 2018; Dyer et al., 2019; Noriega-Prieto et al., 2019; Binger et al., 2020; Song et al., 2020). Однако пока мало что известно о взаимосвязи производства оксида азота и процесса дестабилизации памяти при напоминании. В настоящем исследовании мы проверили гипотезу о вовлечении оксида азота в процесс лабилизации контекстной памяти при реконсолидации, используя процедуру напоминания.

Нами было показано, что реактивация памяти на фоне блокады синтеза новых белков ЦГМ приводила к достоверному снижению времени замирания на условный контекст у крыс (рис. 1 (в), группа ЦГМ), т.е. к нарушению обстановочной памяти страха. Введение селективного блокатора NO-синтазы 3-бр7-ни в условиях реактивации памяти при блокаде синтеза белков предотвращало ослабление условно-рефлекторной реакции замирания при последующем тестировании животных в условном контексте (рис. 1 (в), группа 3-бр7-ни + ЦГМ). Иными словами, одновременная блокада синтеза белка и производства оксида азота при напоминании предотвращала ухудшение обстановочной памяти страха. Условно-рефлекторный страх обстановки — это особый вид памяти со своими механизмами (Izquierdo et al., 2016; Chaaya et al., 2018). Следует отметить, что в данной работе впервые показана важность оксида азота для дестабилизации именно условно-рефлекторной обстановочной памяти страха у грызунов при напоминании. Эти данные полностью соответствуют недавно опубликованным резуль-

татам, касающимся влияния блокады синтеза оксида азота на реконсолидацию обстановочной оборонительной памяти у наземных моллюсков (Balaban et al., 2014). В этом исследовании напоминание на фоне инъекции блокатора синтеза белка анизомицина приводило к ухудшению обстановочной оборонительной памяти, в то время как напоминание при комбинированном введении анизомицина и любого из ингибиторов NO-синтазы: L-NNA, L-NAME или скавенджера оксида азота РТЮ — не вызывало ухудшения долговременной обстановочной памяти. Наши данные соответствуют результатам ранее проведенного исследования (Bal et al., 2017a), где было продемонстрировано, что при напоминании (реактивации памяти) введение селективных блокаторов NO-синтазы 3-бр7-ни или ARL в условиях блокады синтеза белка предотвращало ухудшение памяти на сигнальный стимул.

Следует отметить, что в настоящем исследовании введение 3-бр7-ни не вызывало достоверных изменений в показателях условно-рефлекторного замирания у крыс (рис. 1 (в), группа 3-бр7-ни), т.е. сам по себе 3-бр7-ни не влиял на процесс реконсолидации памяти. Это согласуется с рядом ранее опубликованных работ (Balaban et al., 2014; Bal et al., 2017a; Chen et al., 2016).

Хотя полученные результаты и подтверждают роль оксида азота в лабилизации памяти, следует помнить, что лабилизация памяти — это сложный многоступенчатый процесс, требующий, вероятно, нескольких сигнальных каскадов. Так, в одной из недавних работ (Jarome et al., 2016) было показано, что СаМКII контролирует инициирование процесса реконсолидации памяти посредством регуляции убиквитин-опосредованной деградации белков; ингибирование СаМКII полностью нивелировало нарушения памяти, которые возникали в результате блокады синтеза белка после напоминания. Эффект предотвращения дестабилизации памяти в условиях блокады синтеза белка и реактивации памяти был показан также при одновременном введении блокатора деградации белка (Lee et al., 2008; Jarome et al., 2011). В более ранних работах было показано, что блокада бета-адренорецепторов во время реактивации нарушает процесс реконсолидации. Эти результаты предполагают, что реактивация памяти запускает зависящий от бета-рецепторов каскад внутриклеточных событий, что

позволяет реорганизовать существующую память (Przybylski et al., 1999).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показывают, что блокада синтеза оксида азота полностью предотвращает ухудшение контекстной условно-рефлекторной памяти страха, вызванное ингибированием синтеза белка при реконсолидации. Основываясь на этих данных, мы предполагаем, что локальное повышение концентрации оксида азота, активируемое в результате реактивации памяти, является важным событием, которое приводит к дестабилизации памяти, что делает возможной модификацию реактивированной памяти. В целом полученные результаты подтверждают гипотезу о роли оксида азота в процессе лабилизации условно-рефлекторной памяти страха при реконсолидации у грызунов. Кроме того, схожесть механизмов действия оксида азота на память беспозвоночных и позвоночных животных доказывает консервативность клеточных механизмов памяти и обучения у животных в целом.

Работа частично поддержана грантом РФФИ 17-00-00216 и грантом МОН 075-15-2020-801.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Antonov I., Ha T., Antonova I., Moroz L.L., Hawkins R.D.* Role of nitric oxide in classical conditioning of siphon withdrawal in Aplysia. *J. Neurosci.* 2007. 27 (41): 10993–11002.
- Bal N.V., Rysakova M.P., Vinarskaya A.K., Ivanova V., Zuzina A.B., Balaban P.M.* Cued memory reconsolidation in rats requires nitric oxide. *Eur. J. Neurosci.* 2017a. 45 (5): 643–647.
- Bal N., Roshchin M., Salozhin S., Balaban P.* Nitric oxide upregulates proteasomal protein degradation in neurons. *Cell Mol. Neurobiol.* 2017b. 37 (5): 763–769.
- Balaban P.M., Roshchin M., Timoshenko A.K., Gainutdinov K.L., Bogodvid T.K., 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 (6): 2963–2970.
- Bingor A., Haham N., Thornton C., Stern-Bach Y., Yaka R.* Zeta Inhibitory Peptide attenuates learning and memory by inducing NO-mediated down-regulation of AMPA receptors. *Nat. Commun.* 2020. 11 (1): 1–11.
- Bradley S.A., Steinert J.R.* Nitric oxide-mediated post-translational modifications: impacts at the synapse. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. 2016: 5681036.
- Cai C.Y., Chen C., Zhou Y., Han Z., Qin C., Cao B., Tao Y., Bian X.L., Lin Y.H., Chang L., Wu H.Y., Luo C.X., Zhu D.Y.* PSD-95-nNOS coupling regulates contextual fear extinction in the dorsal CA3. *Sci. Rep.* 2018. 8 (1): 12775.
- Chaaya N., Battle A.R., Johnson L.R.* An update on contextual fear memory mechanisms: transition between amygdala and hippocampus. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. 92: 43–54.
- Chen W., Yan M., Wang Y., Wang X., Yuan J., Li M.* Effects of 7-nitroindazole, a selective neural nitric oxide synthase inhibitor, on context-shock associative learning in a two-process contextual fear conditioning paradigm. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2016. 134 (Pt B): 287–293.
- Dyer R.R., Ford K.I., Robinson R.A.S.* The roles of S-nitrosylation and S-glutathionylation in Alzheimer's disease. *Methods Enzymol.* 2019. 626: 499–538.
- Gainutdinova T.Kh., Tagirova R.R., Ismailova A.I., Muranova L.N., Gainutdinov K.L., Balaban P.M.* Protein synthesis-dependent reactivation of a contextual conditioned reflex in the common snail. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2006. 36 (2): 203–207.
- Haubrich J., Nader K.* Memory reconsolidation. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018. 37: 151–176.
- Hott S.C., Gomes F.V., Uliana D.L., Vale G.T., Tirapelli C.R., Resstel L.B.* Bed nucleus of the stria terminalis NMDA receptors and nitric oxide modulate contextual fear conditioning in rats. *Neuropharmacology.* 2017. 112 (Pt A): 135–143.
- Izquierdo I., Furini C.R., Myskiw J.C.* Fear memory. *Physiol. Rev.* 2016. 96 (2): 695–750.
- Jarome T.J., Werner C.T., Kwapis J.L., Helmstetter F.J.* Activity dependent protein degradation is critical for the formation and stability of fear memory in the amygdala. *PLoS One.* 2011. 6 (9): e24349.
- Jarome T.J., Ferrara N.C., Kwapis J.L., Helmstetter F.J.* CaMKII regulates proteasome phosphorylation and activity and promotes memory destabilization following retrieval. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2016. 128: 103–109.
- Kida S.* Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD. *Psychopharmacology (Berl).* 2019. 236 (1): 49–57.
- Lee S.H., Choi J.H., Lee N., Lee H.R., Kim J.I., Yu N.K., Choi S.L., Lee S.H., Kim H., Kaang B.K.* Synaptic protein degradation underlies destabilization of retrieved fear memory. *Science.* 2008. 319 (5867): 1253–1256.
- Lee J.L.C., Nader K., Schiller D.* An update on memory reconsolidation updating. *Trends Cogn. Sci.* 2017. 21 (7): 531–545.
- Li J., Han Z., Cao B., Cai C.Y., Lin Y.H., Li F., Wu H.Y., Chang L., Luo C.X., Zhu D.Y.* Disrupting nNOS-PSD-95 coupling in the hippocampal dentate gy-

- rus promotes extinction memory retrieval. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. 493 (1): 862–868.
- Lisboa S.F., Gomes F.V., Silva A.L., Uliana D.L., Camargo L.H., Guimarães F.S., Cunha F.Q., Joca S.R., Resstel L.B.* Increased contextual fear conditioning in iNOS knockout mice: additional evidence for the involvement of nitric oxide in stress-related disorders and contribution of the endocannabinoid system. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2015. 18 (8): pyv005.
- Misanin J.R., Miller R.R., Lewis D.J.* Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science.* 1968. 160 (3827): 554–555.
- Nader K., Schafe G.E., Le Douarin J.E.* Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature.* 2000. 406 (6797): 722–726.
- Noriega-Prieto J.A., Maglio L.E., Gallero-Salas Y., Fernández de Sevilla D.* Nitric oxide-dependent LTD at infralimbic cortex. *Neuroscience.* 2019. 418: 149–156.
- Przybylski J., Roulet P., Sara S.J.* Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *J. Neurosci.* 1999. 19 (15): 6623–6628.
- Song S., Lee J., Park S., Choi S.* Fear renewal requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. 523 (1): 86–90.
- Zhang L., Yuan H.J., Cao B., Kong C.C., Yuan F., Li J., Ni H.Y., Wu H.Y., Chang L., Liu Y., Luo C.X.* MGE-derived nNOS⁺ interneurons promote fear acquisition in nNOS^{-/-} mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. 493 (4): 1560–1566.

NITRIC OXIDE IS NECESSARY FOR LABILIZATION (DESTABILIZATION) OF CONTEXTUAL FEAR MEMORY IN RATS

A. Kh. Vinarskaya^a, A. B. Zuzina^{a, #}, and P. M. Balaban^a

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

[#] *e-mail: lucky-a89@mail.ru*

Nitric oxide (NO) is known to be involved in cued memory development. We investigated participation of nitric oxide in the reconsolidation process of the conditioned contextual fear memory in rats. After a single training session, animals showed significantly increased freezing when presented with a conditioned context. Memory reactivation under protein synthesis blockade by cycloheximide led to a significant decrease in freezing time in the conditioned context. Administration of a selective blocker of neuronal nitric oxide synthase 3-Bromo-7-nitroindazole under conditions of memory reactivation during protein synthesis blockade prevented weakening of the conditioned freezing response during subsequent testing in the conditioned context. At the same time, 3-Bromo-7-nitroindazole administration without reactivation did not cause significant changes in the conditioned freezing level in rats. The results obtained suggest that nitric oxide is involved in the labilization of conditioned contextual fear memory during reminder and, therefore, is necessary for reconsolidation.

Keywords: fear conditioning, contextual memory, reconsolidation, nitric oxide (NO), NO-synthase, cycloheximide