

СОДЕРЖАНИЕ

Том 52, номер 4, 2021

Взаимодействие синтаз оксида азота с циклооксигеназами при регуляции физиологических и патофизиологических процессов и его роль в механизмах адаптивной гастропротекции <i>В. А. Золотарев, Р. П. Хропычева</i>	3
Влияние бега на желудочно-кишечный тракт <i>Н. И. Ярушкина, П. М. Шульга, Л. П. Филаретова</i>	18
Забытые ступени нейровизуализации <i>А. А. Савелов, Е. Д. Петровский, А. М. Коростышевская, М. Б. Штарк</i>	33
Интегративные функции кортико-стрио-таламо-кортикальной системы мозга <i>С. В. Альбертин</i>	54
Один феномен с множеством интерпретаций: асимметрия лобного альфа-ритма ээг у здоровых людей. Часть II. <i>М. Е. Мельников</i>	72

Contents

Vol. 52, No. 4, 2021

Crosstalk Between Nitric Oxide Synthases and Cyclooxygenases in Control of Physiological and Physiopathological Processes and its Role in Adaptive Gastroprotection <i>V. A. Zolotarev, R. P. Khropycheva</i>	3
Effect of Running on the Gastrointestinal Tract <i>N. I. Yarushkina, P. M. Shulga, L. P. Filaretova</i>	18
Forgotten Steps of Neuroimaging <i>A. A. Savelov, E. D. Petrovsky, A. M. Korostyshevskaya, M. B. Shtark</i>	33
The Intergitaev Functions of Brain Cortical-Striatal-Thalamic-Cortical System <i>S. V. Albertin</i>	54
A Single Phenomenon with a Multitude of Interpretations: EEG Frontal Alpha Asymmetry in Healthy People. Part II <i>M. Ye. Melnikov</i>	72

УДК 57.016.4

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА С ЦИКЛООКСИГЕНАЗАМИ ПРИ РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ЕГО РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ АДАПТИВНОЙ ГАСТРОПРОТЕКЦИИ

© 2021 г. В. А. Золотарев^{а, *}, Р. П. Хропычева^{а, **}

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии пищеварения, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: zolotarevva@infran.ru

**e-mail: khropychevarp@infran.ru

Поступила в редакцию 19.05.2021 г.

После доработки 02.06.2021 г.

Принята к публикации 20.07.2021 г.

На клеточном и тканевом уровне регуляции физиологических и патофизиологических процессов нитригергическая и простагландиновая системы находятся в тесном контакте, воздействуя друг на друга. Целью предлагаемого обзора является систематизация сведений о взаимодействии конститутивных и индуцибельных изоформ синтазы оксида азота (NOS) и циклооксигеназы (ЦОГ), в которой основное внимание уделяется роли этого феномена в механизмах гастропротекции. Взаимодействие между NOS и ЦОГ происходит на разных этапах регуляции работы ферментов, включая влияние на доступность субстрата, изменение каталитической активности самих ферментов, их транскрипции и трансляции. Кроме того, во взаимодействие вступают внутриклеточные ферментативные сигнальные пути, связанные с оксидом азота (NO) и простагландинами. Результат взаимного влияния ферментов зависит от того, какие их изоформы взаимодействуют, скорости синтеза и степени окисления молекулы NO. Также в обзоре анализируются особенности взаимодействия нейрональной и эндотелиальной NOS с ЦОГ, и участие в этом процессе капсаицин-чувствительных афферентов при осуществлении реакций гастропротекции. Сделан вывод, что дальнейшее изучение специфичных механизмов взаимодействия NOS и ЦОГ может выявить новые молекулярные мишени для фармакологических воздействий.

Ключевые слова: простагландины, синтаза оксида азота, циклооксигеназа, гастропротекция, бикарбонаты, вазодилатация, капсаицин-чувствительные афференты

DOI: 10.31857/S0301179821040093

ВВЕДЕНИЕ

Простагландины (ПГ) и оксид азота (NO) являются основными ауто- и паракринными регуляторами реакций адаптивной гастропротекции, а именно: усиления кровотока в подслизистом слое, увеличения секреции слизи и бикарбонатов на поверхность СОЖ, уменьшения агрегации

тромбоцитов, ускорения клеточной пролиферации эпителия, а также сокращения эндогенной секреции кислоты в ответ на раздражение СОЖ потенциально ульцерогенными агентами [62].

Простагландины синтезируются во всех тканях организма циклооксигеназами (ЦОГ) из арахидоновой кислоты. В желудке ЦОГ представлены дву-

Сокращения: ГЦ-1 – растворимая гуанилатциклаза; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; КАПС – капсаицин; КГРП – кальцитонин-ген родственный пептид; КЧПА – капсаицин чувствительные первичные афференты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПГ – простагландин; СОЖ – слизистая оболочка желудка; ФАД – флаavin аденин динуклеотид; ФМН – флаavin мононуклеотид; цАМФ – циклический аденозин монофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ЦОГ – циклооксигеназа; ATF2 – активирующий фактор транскрипции 2; c-Jun – транскрипционный фактор раннего ответа; CREB – фактор транскрипции, белок связывающий элемент ответа цАМФ; dbcГМФ – дибутирил производное циклического гуанозин монофосфата; IP3 – инозитол трифосфат; JNK – c-Jun-терминальная киназа; H₄B – тетрагидробиоптерин; L-NAME – N-нитро-L-аргинин метиловый эфир; L-NNA – Nω-нитро-L-аргинин; NADPH – никотинамид-β-аденин динуклеотид фосфат; NF-κB – ядерный фактор κB; NOS – синтаза оксида азота; iNOS, eNOS, nNOS – соответственно индуцибельная, конститутивная, эндотелиальная и нейрональная изоформы; PIP2 – фосфатидилинозитол-4-5-дифосфат; PKA – протеинкиназа A; PLA2α – фосфолипаза A2α; PLC – фосфолипаза C; TRPV1 – рецептор переменного потенциала ванилоидный 1-го типа.

мя изоформами, конститутивными (ЦОГ-1) и индуцибельными (ЦОГ-2) ферментами. Конститутивная изоформа производит ПГ в наномолярной концентрации, достаточной, тем не менее, для поддержания гомеостаза СОЖ. Экспрессия ЦОГ-2 в базальных условиях незначительна, но возрастает на порядок под действием провоспалительных цитокинов и факторов роста. Вместе с увеличением экспрессии ЦОГ-2 значительно возрастает продукция ПГ, вследствие чего происходит инфильтрация лейкоцитов, формируется отек, возникает воспаление и боль.

Синтазы оксида азота (NOS) — другая группа ферментов, выполняющая сходные функции по поддержанию гомеостаза ЖКТ, а также при воспалительных процессах. NOS катализирует превращение L-аргинина в L-цитрулин и NO. Конститутивные изоформы фермента: эндотелиальная (eNOS) и нейрональная (nNOS), — продуцируют NO в наномолярной концентрации, достаточной для запуска реакций в близлежащих тканях. Индуцибельная форма (iNOS), транскрипция которой усиливается под действием воспалительных стимулов, например, эндогенных цитокинов или бактериального липополисахарида, независимо от внутриклеточной концентрации Ca^{2+} продуцирует NO в микромолярной концентрации, что ведет к отсроченному образованию токсичных активных форм азота [4].

Нитрергическая и простагландиновая системы повсеместно вступают в тесный контакт, управляя обычно одними и теми же физиологическими и патофизиологическими процессами. Результат взаимодействия NO/ЦОГ зависит от условий, в которых оно происходит. При этом NO и ПГ задействуют различные внутриклеточные сигнальные пути. Оксид азота активирует растворимую гуанилатциклазу (ГЦ-I), что приводит к увеличению концентрации цГМФ, а ПГ стимулируют главным образом синтез цАМФ [27]. В результате создаются условия для многообразных взаимодействий нитрергической и простагландиновой систем между собой. Впервые возможность влиять на активность ЦОГ с помощью NO была показана группой P. Needleman на изолированных семенных пузырьках овец, в которых экзогенный газообразный NO ускорял работу ЦОГ-1, что приводило к многократному увеличению продукции ПГЕ₂ [94]. Эти исследования легли в основу концепции, рассматривающей ЦОГ как важный внутриклеточный “рецептор”, служащий для усиления, либо модулирования сигналов NO.

Последующее 30-летнее изучение функциональной связи между NOS и ЦОГ выявило взаимодействие между нитрергической и простагландиновой системами на разных уровнях регуляции. Прежде всего, NO и его окисленные формы

могут напрямую влиять и на синтез ПГ и экспрессию ЦОГ-1, -2, как усиливая их, так и ослабляя. С другой стороны, перекисные соединения, генерируемые ЦОГ, также способны изменять биосинтез NO [96]. Большим разнообразием характеризуются взаимодействия внутриклеточных ферментативных каскадов, связанных с NOS и ЦОГ, в которое вовлечены капсаицин-чувствительные первичные афференты (КЧПА) [51]. Эти данные, наряду с их фундаментальной важностью, имеют значение для развития потенциала нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Известный прогресс в терапевтическом использовании способности NO функционально замещать ПГ нашел отражение в разработке группы селективных ингибиторов ЦОГ-2, конъюгированных с донором NO [10]. Оксид азота компенсировал связанное с отсутствием ПГ увеличение риска инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и гипертонии, задержки заживления желудочных язв, торможения клеточной пролиферации и ангиогенеза [20, 71]. В то же время при отсутствии сведений о сохраняющихся или нарушенных связях NOS/NO/ЦОГ роль доноров NO остается не вполне ясной.

В предлагаемом обзоре авторы попытались систематизировать данные о взаимодействии конститутивных и индуцибельных изоформ NOS с ЦОГ в норме и при патологии, уделяя основное внимание значению этого феномена для гастропротекции.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ NO И ЕГО ОКИСЛЕННЫХ ФОРМ НА АКТИВНОСТЬ ЦИКЛООКСИГЕНАЗ

Результат действия NO на изоформы ЦОГ в значительной мере зависит от скорости синтеза NO и степени окисления молекулы. Изменение этих параметров может приводить к противоположным эффектам. Ранние работы показали, что прямое влияние NO на гем простетической группы ЦОГ в анаэробных условиях маловероятно [128]. На начальных этапах исследования опровергалось также участие ГЦ-I в реакции между NO и ЦОГ *in vivo* и *in vitro*, поскольку специфические ингибиторы ГЦ-I, например, метиленовая синь, не влияли на потенцирующий эффект NO [23, 53, 70, 72, 94, 95, 134]. Позже возможность ГЦ-I-опосредованного взаимодействия между NO и ЦОГ получила подтверждение, а также была показана эффективность неметаболизируемого аналога цГМФ, dbcГМФ, для стимуляции синтеза ПГ в клетках карциномы легких и в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (ДПК) [36, 105, 137].

Среди молекулярных механизмов, посредством которых NO действует на каталитическую активность ЦОГ, первым было описано антиок-

сидантное влияние NO. Известно, что выделяющиеся при стимуляции ЦОГ супероксид анионы вызывают аутоинактивацию фермента [31]. При отсутствии же NO, связывающего O_2^- с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$), в определенной мере поддерживает каталитическую активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [40, 64]. Пероксинитрит также может взаимодействовать с протетической группой гемоглобина и с остатками тирозина циклооксигеназного сайта. Предполагается, что, взаимодействуя с Fe в составе гема, $ONOO^-$ ускоряет процесс катализа [56, 67]. Модификация под действием $ONOO^-$ тирозинового остатка, особенно Туг-385, напротив, инактивирует фермент [14, 39, 98]. Действуя на Туг, $ONOO^-$ модифицирует ЦОГ при хроническом воспалении и других патологических состояниях, включая атеросклероз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [58]. В клеточных культурах описана способность L-аргинина, доноров NO, а также пероксинитрита, посредством стимуляции фосфолипазы A2 (PLA2), ускорять выделение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов, и, следовательно, облегчать синтез эйкозаноидов [8, 19].

Стимуляция ЦОГ с помощью NO может происходить и за пределами протетической группы гемоглобина через образование S-нитрозотиолов [43]. Этот путь характерен для регуляции активности ЦОГ-2, S-нитрозилирование которой длится столько, сколько сохраняется активность iNOS [57]. Специфическое S-нитрозилирование остатков цистеина в ЦОГ-2 происходит при непосредственном контакте между молекулами iNOS и ЦОГ-2 [57]. Принципиальная важность контакта между самими молекулами ферментов подтверждается тем, что доноры NO не модифицируют цистеин в ЦОГ-1,-2 [129]. Процесс S-нитрозилирования ЦОГ-2 не ограничивается макрофагами. В головном мозге, где ЦОГ-2 экспрессируется конститутивно, S-нитрозилирование фермента происходит с помощью nNOS [127]. Интересно, что iNOS-зависимое S-нитрозилирование не ограничивается только ЦОГ. Таким путем iNOS активирует цитоплазматическую фосфолипазу A2 α (PLA2 α). В этом случае PLA2 α не взаимодействует с iNOS напрямую, но образует комплекс с iNOS/ЦОГ-2, т.е. и в этом случае активация ЦОГ-2 является основным этапом для S-нитрозилирования и индукции PLA2 α [140].

ДЕЙСТВИЕ NO НА ТРАНСКРИПЦИЮ И ТРАНСЛЯЦИЮ ЦОГ

Оксид азота модулирует продукцию ПГ, оказывая влияние на транскрипцию и трансляцию ЦОГ-2 [134]. В культуре хондроцитов человека аппликация донора NO в летальной дозе сопровождалась увеличением экспрессии ЦОГ-2 и

синтеза ПГЕ₂, наряду с фрагментацией ДНК и индукцией каспазы-3 [80]. Эти изменения отсутствуют на фоне блокады митоген-активируемой протеинкиназы, киназы p38, либо селективного угнетения ЦОГ-2. При этом сам по себе ПГЕ₂ не ускорял клеточную смерть, но потенцировал эффект NO. Аналогичное взаимодействие между NO и ЦОГ-2 через p38-зависимую стимуляцию ядерного фактора kB (NF-kB) выявлено в восходящем канальце петли Генле [24]. В целом можно считать, что NO активирует внеклеточные сигнал-зависимые протеин киназы и киназу p38, стимулирующие ЦОГ-2 и синтез ПГЕ₂, который в свою очередь потенцирует эффект NO и ускоряет клеточную смерть [80].

Оксид азота необходим для поддержания длительной экспрессии гена ЦОГ-2 и биосинтеза ПГЕ₂, что, однако, не приводит к изменению уровня мРНК ЦОГ-2 [54, 84, 126]. Известно, что NO взаимодействует с рядом внутриклеточных сигнальных каскадов, которые потенциально связаны с экспрессией ЦОГ, а именно cAMP/PKA/CREB и JNK/Jun/ATF2 [65, 82]. Определяющее значение в модуляции биосинтеза NOS/ЦОГ имеет внутриклеточная концентрация NO и ПГ. В микроглии человеческого плода при очень низких концентрациях NO, который генерируют конститутивные изоформы NOS, экспрессия ЦОГ усиливается и ускоряется синтез ПГ [54], в то время как высокие концентрации NO подавляют активность ЦОГ-2 [108]. Наиболее вероятным посредником, обеспечивающим экспрессию iNOS в ответ на многие внеклеточные стимулы, является ядерный фактор – kB. В астроглии NO, синтезированный cNOS в базальных условиях, удерживает iNOS в неактивном состоянии, ослабляя действия NF-kB [13, 21, 45, 69]. Угнетение NF-kB с помощью NO происходит несколькими путями, включая прямое действие NO на связывание NF-kB с промотером, а также S-нитрозилирование остатка Цис-62 в субъединице p50 или стабилизацию эндогенного ингибитора NF-kB, I κ B- α [28, 68, 83]. Таким образом, в клетках, в которых синтез iNOS происходит под действием внеклеточных стимуляторов NF-kB, NO может вызвать начальное торможение активности iNOS. Затем, по мере увеличения концентрации, NO, взаимодействуя с оксидом серы, трансформируется в пероксинитрит, что приводит к угнетению NF-kB и активации iNOS. Поскольку NF-kB является также мощным стимулятором ЦОГ-2, этот механизм может быть задействован в торможении синтеза ПГ [29].

ВЛИЯНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗ НА НИТРЕРГИЧЕСКУЮ РЕГУЛЯЦИЮ ФУНКЦИЙ

Почти одновременно с открытием действия NO на ЦОГ появились данные, что продукты

ЦОГ также могут влиять на нитрергическую систему. При этом уменьшение или увеличение продукции NO под действием ПГ зависит от типа клеток, в которых идет синтез. В перитонеальных макрофагах мыши на фоне высокого уровня ПГ₁₂ активность iNOS ослабевает. Похожие результаты получены на клетках Купфера крысы, в которых при стимуляции эндотоксином снижение уровня ПГ сопровождалось сокращением синтеза NO. В качестве основного посредника как тормозного, так и возбуждающего действия ПГ на NOS рассматривается аденилатциклаза и увеличение цитоплазматического уровня цАМФ. Например, в мышечном слое кровеносных сосудов крысы активаторы РКА, такие как форсколин или дибутирил цАМФ, стимулируют синтез мРНК iNOS [73]. В культуре клеток плотного пятна (*Macula densa*) дистального извитого канальца аппликация ПГЕ₂ сопровождалась заметным снижением экспрессии мРНК nNOS, что приводило к ослаблению секреции ренина [23]. Угнетение ЦОГ с помощью индометацина или аспирина, ведущее в тромбоцитах к снижению продукции тромбоксана А₂, сопровождалось снижением активности NOS. Торможение NOS с помощью индометацина прекращалось в присутствии Ca²⁺, что не было связано с изменениями экспрессии NOS [22].

От каталитической активности ЦОГ-2 также зависит доступность субстратов и ферментов синтеза NO: L-аргинина, NADPH, кислорода, тетрагидриобиптерина (H₄B), гема, ФМН и ФАД. Такое действие ЦОГ-2 осуществляется за счет пероксидазной активности этого фермента и генерации форм активного кислорода [66, 132]. Пероксид водорода стимулирует продукцию H₄B в сосудистых эндотелиальных клетках [99]. Кроме того, известно, что цАМФ увеличивает активность iNOS, ускоряя трансмембранный перенос L-аргинина и замедляя его превращение в L-цитруллин [32].

NOS И ЦОГ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

Иммунное мечение и гибридизация *in situ* показали, что изоформы sNOS обильно экспрессируются в стенке желудка. Эндотелиальная изоформа присутствует в кровеносных сосудах мышечного и подслизистого слоя [88, 138]. Нейрональная синтеза NO выявляется значительно шире: в нейронах миэнтерального сплетения [15, 38], в клетках эпителия и желудочных желез, включая слизистые, главные, щеточные и некоторые эндокринные клетки. В этих же клетках присутствует растворимая ГЦ-I [16–18, 33, 52, 61, 89]. Действие NO может распространяться на соседние клетки. Известны расчеты, показывающие, что в течение нескольких се-

кунд до окисления молекула NO способна диффундировать на расстояние свыше 200 мкм [139]. Индуцируемая форма NOS экспрессируется в макрофагах при глубоких поражениях СОЖ [115].

Локализация ЦОГ-1 в СОЖ отличается от топографии sNOS. Синтез ПГ идет в отдельных мезенхимных клетках базальной пластинки, фибробластах и макрофагах. Менее интенсивное иммунное окрашивание ЦОГ-1 обнаруживается в железистых, обкладочных и слизистых клетках пилорических желез, но, что обращает на себя внимание, фермент не встречается в поверхностных эпителиальных клетках желудка [125]. В здоровой слизистой оболочке ЦОГ-2 отсутствует, но в избытке появляется в очагах воспаления, где обеспечивает резкое увеличение синтеза провоспалительных ПГ [102]. При гастрите и язвенной болезни желудка сильное иммунное окрашивание ЦОГ-2 выявлено в мезенхимных клетках собственной пластинки и вокруг капилляров, в макрофагах и фибробластах в зоне грануляции, а также в регенерирующем эпителии и в участках кишечной метаплазии [125].

Большинство ПГ, образующихся в желудке человека и грызунов, — это ПГЕ₂ и ПГ₁₂ [85, 86]. В СОЖ также присутствует тромбоксан, но он синтезируется в основном тромбоцитами [135]. Разнообразные физиологические эффекты ПГ определяются типом и положением рецепторов, на которые направлено его действие. У грызунов мРНК рецептора EP1 находят в мышечных клетках желудка [30], а также в главных и обкладочных клетках желудочных желез [79]. Матричная РНК рецептора EP3 встречается в обкладочных клетках, миэнтеральных нейронах и клетках глии [30, 75, 79]. Четвертый подтип рецепторов (EP4) найден в обкладочных и слизистых эпителиальных клетках, в эндотелиальных клетках, в стенках артерий и вен [30, 79, 91, 142]. В эпителиальных клетках, секретирующих ионы бикарбоната (HCO₃⁻), показана экспрессия рецепторов EP3/4 [30]. В то же время применение селективных блокаторов ПГ рецепторов и соответствующих геннокаутных линий мышей показало, что усиление секреции HCO₃⁻ происходит посредством рецептора EP1 [120]. Рецепторы простаглицина (IP) преобладают в мембранах тромбоцитов и в сосудистых гладкомышечных клетках. Особый интерес для исследования гастропротективных механизмов вызывает присутствие рецепторов IP, наряду с EP2, в плазматической мембране капсаицин-чувствительных нервных окончаний в подслизистом слое [104, 118].

Таким образом, в здоровой СОЖ и в подслизистом слое не наблюдается полного перекрытия сайтов, экспрессирующих sNOS и ЦОГ-1. По-видимому, NO не способен стимулировать или тор-

мозить активность ЦОГ-1, действуя непосредственно на гем последней, ввиду низкой аффинности к нему. Часто противоречащие друг другу данные говорят о том, что взаимодействие NO с ЦОГ осуществляется через связанные с ними ферментативные сигнальные каскады, главным образом через взаимодействие цАМФ и цГМФ [128].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ NOS И ЦОГ В РЕАКЦИЯХ АДАПТИВНОЙ ГАСТРОПРОТЕКЦИИ

Запуск гастропротективных процессов в здоровой СОЖ, включающих усиление кровотока в подслизистом слое, секрецию слизи и бикарбонатов на поверхность эпителия, ослабление агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, является, в основном, результатом локального взаимодействия нитрергической и простагландиновой систем. В культуре слизистых эпителиальных клеток из желудка кролика экзогенный NO усиливал синтез ПГЕ₂ и повышал уровень стабильного метаболита ПГ₂, 6 кето-ПГF_{1α}. Умеренный рост концентрации ПГ под действием экзогенного NO предполагает участие ЦОГ-1. Неселективный блокатор NOS, L-NNA, а также аналог цГМФ, 8-бромо-цГМФ, не влияли на уровень ПГЕ₂ и 6 кето-ПГF_{1α}, скорее всего, в связи с отсутствием в изолированных клетках базальной продукции NO. Очевидно также, что в культуре эпителиальных клеток ГЦ-I/цГМФ зависимые пути активации ЦОГ не работали [130].

С функциональной точки зрения взаимодействие NO/ЦОГ-1 в желудке лучше всего изучено в процессах заживления эпителия, а также в регуляции секреции бикарбонатов и тонуса кровеносных сосудов. Секреция HCO₃⁻ поверхностными эпителиоцитами в ответ на закисление полостного содержимого или раздражение слизистой оболочки является одним из основных механизмов построения презепитиального защитного барьера в желудке и ДПК. Насыщая мало перемещаемый слой слизи на поверхности эпителия, относительно небольшое количество бикарбонатов нейтрализует протоны, диффундирующие из полости желудка [6, 34]. При этом локальная регуляция секреции HCO₃⁻ практически полностью зависит от синтеза ПГ, NO и нервных факторов [74].

Ранние исследования показали, что пороговые концентрации слабых раздражителей, запускающие протективные сосудистые и секреторные реакции в СОЖ, не всегда стимулируют эндогенный синтез ПГ, зато способствуют секреции других медиаторов [47, 103]. К тому же повышение концентрации ПГ в ответ на аппликацию раздражителя отстает во времени от сосудистых реакций [25, 77, 107].

Следовательно, весьма вероятно, что на фоне слабых раздражающих воздействий на здоровую СОЖ, продукция NO конститутивными NOS приводит к потенциации ЦОГ-1, при этом участие индуктивных изоформ ферментов в реакциях адаптивной гастропротекции представляется ничтожным [60, 115].

Было установлено, что в желудке стимулирующее действие ЦОГ-1/ПГЕ₂ на секрецию HCO₃⁻ полностью опосредовано рецептором EP1, через который активируются Gqα белки, PLC-β/PIP2/IP3 и высвобождение внутриклеточного Ca²⁺ [119]. Другие разновидности ПГ рецепторов, EP3/4, выявленные иммуногистохимически, не связаны с продукцией HCO₃⁻ в желудке [30]. Реакция рецепторов EP3/4, опосредованная белком Gsα и аденилатциклазой, скорее всего, неэффективна в поверхностных эпителиоцитах, где активность аденилатциклазы низка, и прямая стимуляция фермента форсколином не изменяет продукцию HCO₃⁻ [114, 119]. В ДПК реакции ЦОГ-1/ПГЕ₂ также запускают защитную секрецию HCO₃⁻, но здесь она опосредуется рецепторами EP3/4 через белок Gsα и цАМФ [78, 106, 124].

Роль NO в формировании бикарбонатного барьера на поверхности СОЖ не так очевидна. Системное введение блокатора конститутивных NOS (L-NAME) приводило к парадоксальному, на первый взгляд, дозозависимому усилению базальной секреции HCO₃⁻ в иннервированном желудке *in situ*, которое коррелировало с подъемом артериального давления. Индометацин, а также M- и N-холиноблокаторы отменяли эффект L-NAME [63, 110, 112, 113]. Доноры NO, напротив, снижали базальный уровень HCO₃⁻, что было связано с активацией ГЦ-I и в то же время зависело от синтеза ПГ [5, 59, 110]. Похожее усиление базальной секреции HCO₃⁻ на фоне системного введения L-NAME регистрировали в ДПК [121]. В денервированном малом желудочке по Гейденгайну и в изолированном желудке мыши аппликация доноров NO, напротив, сопровождалась ГЦ-I зависимым увеличением продукции HCO₃⁻ [11, 59].

Участие нитрергической системы в усилении секреции HCO₃⁻ при раздражении СОЖ не получило подтверждения в ранних исследованиях [111]. Позднее, эффект неселективной блокады cNOS был показан, но только при сильном раздражении СОЖ. Так L-NAME не влиял на секрецию HCO₃⁻, вызванную действием 100 мМ HCl, но ослаблял реакцию на более концентрированный раствор кислоты (200 мМ) или на кислоту, добавленную к гипертоническому раствору [5].

Авторы этого обзора установили, что в желудке *in situ* изоформы сNOS оказывают разнонаправленное действие на секрецию HCO_3^- , как базальную, так и вызванную раздражением слизистой оболочки. У наркотизированных крыс блокада nNOS приводила к ослаблению секреции HCO_3^- . Результат же селективного угнетения eNOS зависел от уровня секреции кислоты в желудке. При сохраненной базальной секреции H^+ блокада eNOS заметно усиливала секрецию HCO_3^- , но при угнетении секреции кислоты с помощью омепразола блокада eNOS становилась неэффективной [1]. Было выяснено, что зарегистрированный феномен связан с сокращением на фоне блокады eNOS кровотока в желудке, что провоцирует накопление в области базальной пластинки ионов бикарбоната, доступных для транспорта на поверхность СОЖ [2]. В то же время, характерное в условиях раздражения усиление кровотока в подслизистом слое зависело, главным образом, от активности nNOS [4, 90].

Немногочисленные работы, описывающие секрецию HCO_3^- в ответ на раздражение в желудке и в ДПК, подтвердили, что стимулирующий эффект NO связан с взаимодействием NO/ЦОГ-1 [3, 36, 37, 105]. При этом нитригическое увеличение продукции HCO_3^- зависело от реакции NO/ГЦ-1/цГМФ и последующего синтеза ПГЕ₂, который, в свою очередь, через рецептор EP₁ активирует G α белки, PLC- β /PIP₂/IP₃ и высвобождение внутриклеточного Ca^{2+} [78, 119, 124]. Анализ взаимодействия изоформ сNOS с ЦОГ при потенциации желудочной секреции HCO_3^- показал, что эффект nNOS полностью реализуется через ГЦ-1/цГМФ зависимое усиление синтеза ПГ. Взаимодействие eNOS/ПГ при регуляции секреции HCO_3^- оказалось более сложным. Угнетение ЦОГ индометацином сопровождалась усилением реакции на блокаду eNOS [3]. Данные о взаимодействии NO и ЦОГ в эндотелии сосудов подтверждают возможность такого эффекта. В культуре эндотелиальных клеток ослабление синтеза ПГ при блокаде ЦОГ компенсируется усилением продукции NO, за счет чего поддерживается вазодилатация [133]. Посредником, увеличивающим синтез NO в этом случае, может быть Ca^{2+} , концентрация которого в цитоплазме эндотелиальных клеток возрастает вследствие потенциации действия гистамина при блокаде ЦОГ. Кроме того, гистамин усиливает продукцию цГМФ [12].

Локальная вазодилатация рассматривается как ведущий механизм гастропротекции, в реализации которого значительную роль играет взаимодействие NO с ЦОГ, которое в норме происходит

на уровне ферментативных сигнальных каскадов [128]. Исследования на культуре эндотелиальных клеток показали, что NO существенно усиливает биосинтез ПГ. В этих же клетках блокатор конститутивных NOS, L-NMMA, кроме ослабления синтеза NO понижал, а донор NO увеличивал концентрацию 6-кето-ПГF_{1 α} . С другой стороны, ПГ не способны компенсировать ослабление вазодилатации, вызванное блокадой NOS, равно как и аппликация ПГЕ₂ не влияла на уровень метаболитов NO в ткани [133]. Известно, что цГМФ стимулирует цАМФ через угнетение в сосудистой стенке цАМФ-фосфодиэстеразы. Кроме того, агенты, повышающие уровень цАМФ и цГМФ, вызывают ослабление активности PLC и уменьшение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} [136]. В изолированных микрососудах выделение нитратов в ответ на аппликацию форсколина, 8-бromo-цАМФ и изопротеренола опосредовалось РКА и фосфатидилинозитол 3-киназой. При этом взаимодействие цАМФ/NO не сказывалось на экспрессии белка NOS [143].

Еще одним звеном координации нитригической и простагландиновой систем при раздражении СОЖ являются капсаицин-чувствительные первичные афферентные окончания (КЧПА), которые регулируют секреторные реакции, кровотока в подслизистом слое и моторику желудка. Действие КЧПА, поддерживающее целостность СОЖ, осуществляется локально посредством кальцитонин-ген родственного пептида (КГРП), который секретируется из терминалей первичных афферентов. Экскреции КГРП можно добиться в эксперименте с помощью алкалоида капсаицина (КАПС), известного как относительно селективный стимулятор рецепторов переменного потенциала ванилоидных 1-го типа (TRPV1) в плазматической мембране афферентных окончаний. Необходимо отметить, что КГРП принципиально важен для запуска реакций на раздражение СОЖ [46, 49]. У КГРП ген-нокаутных животных реакции адаптивной гастропротекции полностью отсутствуют [81, 100]. Кроме того, во многих TRPV1-содержащих волокнах в области базальной пластинки и в мышечном слое, но, в основном, около артериол подслизистого слоя, присутствует nNOS, и при раздражении СОЖ в нервных окончаниях идет синтез NO [50, 51].

Действие КГРП осуществляется через мембранный КГРП-рецептор и опосредуется G_{sc} пептидом и аденилатциклазой. Повышение концентрации цАМФ приводит к активации РКА и, в некоторых случаях, к открытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, что способствует, например, вазодилатации. Важным свойством КГРП является запуск эндотелий-зависимой вазорелаксации, которую обеспечивает взаимодействие цАМФ/eNOS [93].

Многие локальные эффекты КЧПА в желудке, такие как стимуляция секреции HCO_3^- и гиперемия, связаны с эндогенным синтезом ПГ. Так аппликация КАПС на желудочный эпителий приводила к увеличению концентрации продукта гидролиза PGI_2 , 6-кето $\text{PGF}_{1\alpha}$ [123]. В сосудистой стенке синтез PGI_2 , стимулированный КГРП, является результатом взаимодействия eNOS/ЦОГ-1 [44]. Продукция PGI_2 увеличивалась также при ацидификации СОЖ, причем в этом случае она зависела от нормального функционирования первичных афферентов [123].

Стимуляция первичных афферентов в желудке с помощью КАПС не влияла на продукцию PGE_2 , хотя в ДПК аналогичное воздействие вызывало заметное увеличение концентрации PGE_2 [55, 118]. В то же время, синтез PGE_2 в желудке усиливался на фоне ацидификации слизистой оболочки, но молекулярный механизм этой реакции до сих пор неизвестен. В результате, под действием PGE_2 посредством рецепторов EP_1 и независимо от КЧПА развивалась гиперемия и увеличивалась продукция HCO_3^- [7, 76].

Эффекты экзогенного КГРП не были связаны с продукцией ПГ и не изменялись под действием неселективного блокатора ЦОГ индометацина, но секреция КГРП в ответ на аппликацию КАПС в присутствии индометацина значительно ослабевала. Это наблюдение обосновывает наличие обратной связи между клетками, синтезирующими ПГ и КЧПА, с помощью которой PGE_2 и PGI_2 потенцируют реакции первичных афферентов в желудке. Дополнительно сообщалось, что PGI_2 вызывал более сильную сенситизацию КЧПА, чем PGE_2 [50, 123]. Сенситизация КЧПА под действием PGE_2 происходит с участием рецепторов EP_2 , а действие PGI_2 осуществляется через IP рецепторы. Вероятно, основным механизмом как PGE_2/EP_2 -, так и PGI_2/IP -зависимой сенситизации КЧПА является стимуляция аденилатциклазы [122]. Усиление кровотока в сосудистом русле желудка, вызванное обратной диффузией кислоты через поврежденный слизистый слой, связано с относительно независимыми эффектами простагландина PGE_2 и КЧПА/ PGI_2 . Ранняя фаза сосудистой реакции определялась действием PGE_2 через рецептор EP_1 , поздняя фаза зависела от PGI_2/IP . Реакции обеих фаз прекращались после десенситизации КЧПА [117, 118]. Таким образом, PGE_2 , PGI_2 и NO включены в два относительно самостоятельных контура регуляции гастропротективных реакций в желудке, взаимодействующих через КЧПА (рис. 1).

Аппликация слабых раздражителей повышает устойчивость СОЖ к последующему поражению сильными язвеногенными факторами. Данный

феномен, положенный в основу теории адаптивной гастропротекции, полностью зависит от увеличения синтеза простагландинов, ЦОГ-1/ PGE_2 [92, 116]. Реакции адаптивной гастропротекции, вызванные аппликацией на СОЖ таурохолевой кислоты длятся более 5 часов. В это время включается несколько защитных механизмов: на раннем этапе гастропротекция связана с реакцией ЦОГ-1/ PG , в то время как поздняя фаза обеспечивается iNOS/NO и ЦОГ-1,-2/ PG . При этом экспрессия мРНК ЦОГ-2 и iNOS в желудке выявляется спустя 3 ч после слабой ирритации СОЖ [141].

Взаимодействие нитрической и простагландиновой систем влияет на устойчивость СОЖ к язвеногенным факторам. От этого взаимодействия также зависит профилактическое действие слабых раздражителей против сильных некрозирующих агентов. В частности, у крыс внутрижелудочная аппликация 20% раствора этанола приводит к значительному уменьшению повреждений эпителия при последующем применении 100% этанола. Инъекция L-NNA, либо индометацина, произведенная до воздействия слабым раздражителем, блокировала данный эффект. На фоне поражения СОЖ 100% этанолом блокада cNOS и iNOS значительно усиливала синтез PGE_2 , т.е. снижение активности одного фермента компенсировалось усилением другого, в результате чего кровоток в подслизистом слое поддерживался на достаточном уровне [60]. Описан и обратный эффект, при котором в подкожных венах повышение активности NOS происходило при ослаблении ЦОГ [9].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ NO И ЦОГ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Синтез NO и ПГ в очагах воспаления увеличивается многократно. При этом характер взаимодействия ферментов меняется по сравнению со здоровой СОЖ, что обусловлено типом вовлеченных клеток, длительностью взаимодействия и концентрацией факторов. Известно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) на основе селективных блокаторов ЦОГ-2, сохраняя анальгетические, противовоспалительные и жаропонижающие свойства, оказывают меньшее язвеногенное действие, чем другие группы НПВП [101]. Тем не менее, ЦОГ-2 производит определенный положительный эффект на заживление слизистой оболочки, что подтверждается увеличением концентрации ЦОГ-2 на краях и на дне язвы [41]. Клинические наблюдения и эксперименты на животных показали, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 задерживает заживление язв, тормозит клеточную пролиферацию и ангиогенез [20, 71]. Аналогичные результаты были получены в опытах на ЦОГ-2-ген нокаутных мышцах [97]. Другой индуцируемый

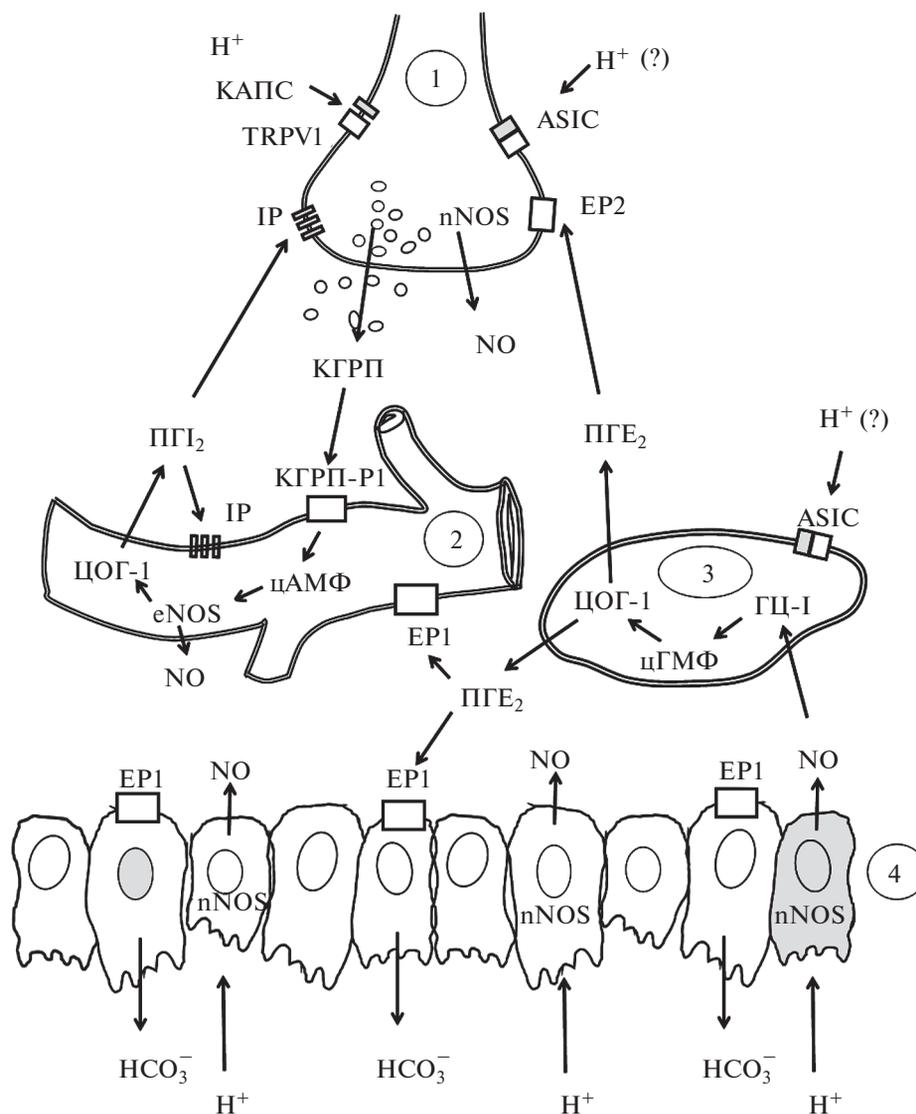


Рис. 1. Взаимодействие оксида азота, простагландинов и капсаицин-чувствительных афферентных нервных окончаний при регуляции тонуса кровеносных сосудов и секреции бикарбонатов в желудке. 1) – капсаицин-чувствительное нервное окончание; 2) артериола подслизистого слоя; 3) мезенхимная клетка; 4) клетки поверхностного эпителия. ГЦ-I – растворимая гуанилатциклаза, КАПС – капсаицин, КGRP – кальцитонин-ген родственный пептид, КGRP-P1 – рецептор кальцитонин-ген родственного пептида 1, PGE₂ – простагландин E₂, PGI₂ – простагландин I₂, α AMF – циклический аденозин монофосфат, α GMF – циклический гуанозинмонофосфат, ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1, ASIC – кислоточувствительный ионный канал, EP1,2 – рецепторы простагландина 1 и 2, H^+ – протон, IP – рецептор простагландин I₂, nNOS, eNOS – нейрональная и эндотелиальная синтазы оксида азота, NO – оксид азота, TRPV1 – рецептор переменного потенциала ванилоидный 1-го типа.

фермент, iNOS, также влияет на развитие воспаления и заживление. Поэтому доноры NO в составе NO-ассоциированных НПВП ослабляют негативное действие ингибиторов ЦОГ-2 на заживление СОЖ. Интересно, что задержка заживления происходит на фоне ингибиторов eNOS, а селективная блокада iNOS такого действия не имеет [42].

Вышесказанное обосновывает интерес к взаимному влиянию конститутивных и индуцибельных NOS и ЦОГ при воспалении. В условиях эн-

дотоксемии, вызванной введением в желудок крысы бактериального липополисахарида, возросшая активность ЦОГ-2, а равно и аппликация PGE₂ усиливали реакцию iNOS, но не влияли на экспрессию iNOS и ЦОГ, в то время как iNOS не действовала на ЦОГ-2 [131]. Взаимодействие ЦОГ-1 и iNOS приводит к усилению воспаления, вызванного *Helicobacter pylori*. Как показано на биоптатах СОЖ человека, на фоне инфекции увеличение концентрации ЦОГ-2 дополнительно стимулировало синтез NO. При этом обратного

действия iNOS на синтез ПГЕ₂ и экспрессию ЦОГ-2 не наблюдалось [35]. Рассматриваются различные пути влияния ЦОГ-2 на активность iNOS. Например, ЦОГ-2 продуцирует не только простаноиды, но и активные формы кислорода, которые влияют на синтез NO, в том числе через усиление синтеза H₄B [99]. Кроме того, ПГЕ₂ может активировать iNOS через увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ в клетках желудочного слизистого эпителия [48]. Эффект цАМФ также достигается за счет ускорения транспорта L-аргинина в клетку и его превращения в L-цитрулин [32]. Влияние цАМФ на iNOS может быть связано также с действием ГТФ циклогидролазы I, ускоряющей синтез H₄B [87].

В очагах язвенного поражения у крыс выявлено активирующее действие NOS на NF-κB в фибробластах, макрофагах и нейтрофилах. Основное влияние на уровень NF-κB оказывает eNOS, а эффект iNOS не описан [42]. Поскольку NF-κB стимулирует экспрессию генов iNOS, интерлейкина-1β, цитокин-активированного хемоаттрактанта нейтрофилов и ЦОГ-2, он оказывает благоприятное действие на заживление желудочных язв, способствуя инфильтрации нейтрофилов, регенерации эпителия и ангиогенезу [109].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные данные свидетельствуют, что нитрергическая и простагландиновая системы, находясь в непосредственной близости друг от друга, оказывают реципрокное влияние в норме и при патологии. Взаимодействие между конститутивными и индуцибельными изоформами NOS и ЦОГ выявлено на разных этапах регуляции работы ферментов, включая действие на доступность субстрата, изменение каталитической активности самих ферментов, их транскрипции и трансляции. Кроме того, во взаимодействие вступают внутриклеточные ферментативные сигнальные пути, связанные с NO и ПГ. Результат взаимного влияния ферментов зависит от того, какие изоформы взаимодействуют, скорости синтеза и степени окисления молекулы NO.

Повышение концентрации L-аргинина, доноров NO, а также пероксинитрита может ускорить выделение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов посредством PLA₂. Окисленные формы NO прямо влияют на активность ЦОГ-1,-2. Пероксинитрит действует на гем простетической группы за счет своих антиоксидантных свойств и через модификацию остатка Тир385. В присутствии NO, либо при прямом контакте с самим ферментом iNOS, может происходить нитрозилирование остатков Цис за пределами гема. В очаге воспаления NO поддерживает

длительную экспрессию гена ЦОГ-2 и биосинтез ПГЕ₂, что в основном связано с активацией NF-κB.

В условиях физиологической нормы конститутивные NOS продуцируют наномолярные дозы NO, который стимулирует ЦОГ-1, локально поддерживая гомеостаз, что, например, имеет решающее значение в реакциях адаптивной гастропротекции. В этом случае влияние NO на ЦОГ-1 реализуется через взаимодействие внутриклеточных ферментов активируемых цГМФ и цАМФ. Кроме того, в эндотелии сосудов ослабление биосинтеза ПГ может компенсироваться усилением синтеза NO, чем объясняется различие в физиологических эффектах взаимодействия блокаторов pNOS или eNOS с эффектом неселективного блокатора ЦОГ индометацина.

В здоровой СОЖ в координацию эффектов cNOS и ЦОГ-1 вовлечены капсаицин-чувствительные первичные афферентные окончания, локально экскретирующие КГРП и NO. Простагландины ПГ₂ и ПГЕ₂ потенцируют активность капсаицин-чувствительных афферентов. Однако при ирритации слизистой оболочки желудка ПГЕ₂ синтезируется независимо от КЧПА, и независимо от них стимулирует кровоток в подслизистом слое и секрецию HCO₃⁻.

Продукты ЦОГ, в свою очередь, оказывают влияние на нитрергическую систему. В качестве основного посредника как тормозного, так и возбуждающего действия ПГ на NOS рассматривается аденилатциклаза и увеличение цитоплазматического уровня цАМФ. При воспалении ЦОГ-2 влияет на доступность субстратов и ферментов синтеза NO: L-аргинина, NADPH, кислорода, H₄B, гема, ФМН и ФАД.

В целом, взаимодействие нитрергической и простагландиновой систем является жизненно важным процессом, поддерживающим гомеостаз различных тканей организма. Дальнейшее изучение специфичных механизмов такого взаимодействия может выявить новые молекулярные мишени для фармакологических воздействий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014–2020 годы (ГП-14, раздел 64).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Золотарев В.А., Андреева Ю.В., Вершинина Е.А. и др. Роль конститутивных синтаз оксида азота в регуляции желудочной секреции бикарбонатов на фоне слабой ирритации слизистой оболочки // Росс. Физиол. Журн. им. Сеченова. 2015. Т. 101. № 4. С. 415–432.
2. Золотарев В.А., Андреева Ю.В., Силин Л.В. и др. Нитрергическая регуляция транспорта бикарбонатов из подслизистого слоя желудка наркотизи-

- рованных крыс // Рос. Физиол. Журн. им. Сеченова. 2017а. Т. 103. № 4. С. 432–445.
3. Золотарев В.А., Андреева Ю.В., Вершинина Е.А. и др. Взаимодействие конститутивных синтаз оксида азота с циклооксигеназами при управлении секрецией бикарбонатов в слизистой оболочке желудка // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 2017б. Т. 163. № 1. С. 9–13.
 4. Золотарев В.А., Андреева Ю.В., Вершинина Е.А. и др. Участие TRPV1 в регуляции продукции бикарбонатов и кровотока в желудке при увеличении полостной кислотности // Рос. Физиол. Журн. им. Сеченова. 2018. Т. 104. № 10. С. 1202–1214.
 5. Aihara E., Sasaki Y., Ise F. et al. Distinct mechanisms of acid-induced HCO_3^- secretion in normal and slightly permeable stomachs // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006. V. 291. № 3. P. G464–471.
 6. Allen A., Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2005. V. 288. № 1. P. C1–19.
 7. Araki H., Ukawa H., Sugawa Y. et al. Roles of prostaglandin E receptor subtypes in cytoprotective action of prostaglandin E2 in rat stomach // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. V. 14(Suppl. 1). P. 116–124.
 8. Barbin L., Boarini I., Borasio P.G. et al. Nitric oxide-mediated arachidonic acid release from perfused Venus verrucosa oocytes // General Comp. Endocrinol. 2003. V. 130. P. 215–221.
 9. Barker J.E., Bakhle Y.S., Anderson J. et al. Reciprocal inhibition of nitric oxide and prostacyclin synthesis in human saphenous vein // Br. J. Pharmacol. 1996. V. 118. P. 643–648.
 10. Bennett J.S., Daugherty A., Herrington D. et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association // Circulation. 2005. V. 111. № 13. P. 1713–1716.
 11. Bilski J., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Role of endogenous nitric oxide in the control of gastric acid secretion, blood flow and gastrin release in conscious dogs // Regul. Pept. 1994. V. 53. № 3. P. 175–184.
 12. Bolz S.S., Pohl U. Indomethacin enhances endothelial NO release – evidence for a role of PGI_2 in the autocrine control of calcium-dependent autacid production // Cardiovasc. Res. 1997. V.36. P. 437–444.
 13. Bonaiuto C., McDonald P.P., Rossi F. et al. Activation of nuclear factor- κ B by α -amyloid peptides and interferon- γ in murine microglia // J. Neuroimmunol. 1997. V. 77. P. 51–56.
 14. Boulos C., Jiang H., Balaz M. Diffusion of peroxy-nitrite into the human platelet inhibits cyclooxygenase via nitration of tyrosine residues // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000. V. 293. P. 222–229.
 15. Brecht D.S., Hwang P.M., Snyder S.H. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide // Nature. 1990. V. 347. P. 768–770.
 16. Brown J.F., Tepperman B.L., Hanson P. et al. Differential distribution of nitric oxide synthase between cell fractions isolated from the rat gastric mucosa // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992. V. 184 P. 680–685.
 17. Burrell M.A., Montuenga L.M., García M. et al. Detection of nitric oxide synthase (NOS) in somatostatin-producing cells of human and murine stomach and pancreas // J. Histochem. Cytochem. 1996. V. 44. P. 339–346.
 18. Byrne C.R., Price K.J., Williams J.M. et al. Nitric oxide synthase and arginase in cells isolated from the rat gastric mucosa // Biochim. Biophys. Acta. 1997. V. 1356. P. 131–139.
 19. Chalimoniuk M., Stolecka A., Cakała M. et al. Amyloid beta enhances cytosolic phospholipase A2 level and arachidonic acid release via nitric oxide in APP-transfected PC12 cells // Acta Biochim. Pol. 2007. V. 54. № 3. P. 611–623.
 20. Chan F.K., Wong V.W., Suen B.Y. et al. Effect of celecoxib on the healing of complicated gastric ulcers: a prospective, double blinded, randomized trial // Gastroenterology. 2005. V. 128. Suppl 2. P. A2
 21. Chao C.C., Lokensgard J.R., Sheng W.S. et al. IL-1-induced iNOS expression in human astrocytes via NF- κ B // Neuroreport. 1997. V. 8. P. 3163–3166.
 22. Chen L., Salafranca M.N., Mehta J.L. Cyclooxygenase inhibition decreases nitric oxide synthase activity in human platelets // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 1997. V. 273. P. H1854–H1859.
 23. Cheng H.F., Wang C.J., Moeckel G.W. et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor blocks expression of mediators of renal injury in a model of diabetes and hypertension // Kidney Intl. 2002. V. 62. P. 929–939.
 24. Cheng H.F., Zhang M.Z., Harris R.C. Nitric oxide stimulates cyclooxygenase-2 in cultured cTAL cells through a p38-dependent pathway // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2006. V. 290. P. F1391–F1397.
 25. Cho C.H., Chen B.W., Ho C.S. et al. Assessment of hemodynamic changes in rat stomachs by laser Doppler velocimetry and reflectance spectrophotometry. Effects of ethanol and prostaglandin E2 under ischemic and congestive conditions // Digestion. 1994. V. 55. № 6. P. 389–394.
 26. Corbett J.A., Kwon G., Turk J. et al. IL-1 induces the coexpression of both nitric oxide synthase and cyclooxygenase by islets of Langerhans: activation of cyclooxygenase by nitric oxide // Biochemistry. 1993. V. 32. P. 13767–13770.
 27. Cuzzocrea S., Salvemini D. Molecular mechanisms involved in the reciprocal regulation of cyclooxygenase and nitric oxide synthase enzymes // Kidney International. 2007. V. 71. P. 290–297.
 28. DeLaTorre A., Schroeder R.A., Bartlett S.T. et al. Differential effects of nitric oxide-mediated S-nitrosylation on p50 and c-jun DNA binding // Surgery. 1998. V. 124. P. 137–141.
 29. Diaz-Cazorla M., Perez-Sala. D., Lamas S. Dual effect of nitric oxide donors on cyclooxygenase-2 expression in human mesangial cells // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. V. 10. P. 943–952.
 30. Ding M., Kinoshita Y., Kishi K. et al. Distribution of prostaglandin E receptors in the rat gastrointestinal tract // Prostaglandins. 1997. V. 53. P. 199–216.

31. Egan R.W., Paxton J., Kuehl F.A.Jr. Mechanism for irreversible selfdeactivation of prostaglandin synthetase // J. Biol. Chem. 1976. V. 251. P. 7329–7335.
32. Ferro A., Queen L.R., Priest R.M. et al. Activation of nitric oxide synthase by β 2-adrenoceptors in human umbilical vein endothelium in vitro // Br. J. Pharmacol. 1999. V. 126. P. 1872–1880.
33. Fiorucci S., Distrutti E., Santucci L. et al. Leukotrienes stimulate pepsinogen secretion from guinea pig gastric chief cells by a nitric oxidedependent pathway // Gastroenterology. 1995. V. 108. P. 1709–1719.
34. Flemstrom G., Garner A. Gastroduodenal HCO_3^- transport: characteristics and proposed role in acidity regulation and mucosal protection // Am. J. Phys. 1982. V. 242. № 3. G.183–191.
35. Franco F., Talamini G. Cross-talk between inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase in *Helicobacter pylori*-induced gastritis // Med. Princ. Pract. 2009. V. 18. № 6. P. 477–481.
36. Furukawa O., Kitamura M., Sugamoto S. et al. Stimulatory effect of nitric oxide on bicarbonate secretion in bullfrog duodenums in vitro // Digestion. 1999. V. 60. № 4. P. 324–331.
37. Furukawa O., Kawachi S., Mimaki H. et al. Stimulation by nitric oxide of HCO_3^- secretion in bullfrog duodenum in vitro-roles of cyclooxygenase-1 and prostaglandins // Med. Sci. Monit. 2000. V. 6. № 3. P. 454–459.
38. García-Vitoria M., García-Corchon C., Rodríguez J.A. et al. Expression of neuronal nitric oxide synthase in several cell types of the rat gastric epithelium // J. Histochem. Cytochem. 2000. V. 48. P. 1111–1120.
39. Goodwin D.C., Gunthe, M.R., Hsi L.C. et al. Nitric oxide trapping of tyrosyl radicals generated during prostaglandin endoperoxide synthase turnover. Detection of the radical derivative of tyrosine 385 // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. P. 8903–8909.
40. Gryglewski R.J., Palmer R.M., Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor // Nature. 1986. V. 320. P. 454–456.
41. Guo J.S., Cho C.H., Wang, W.P. et al. Expression and activities of three inducible enzymes in the healing of gastric ulcers in rats // World J. Gastroenterol. 2003. V. 9. P. 1767–1771.
42. Guo J.S., Cho C.H., Wang J.Y. et al. Differential effects of selective and non-selective inhibition of nitric oxide synthase on the expression and activity of cyclooxygenase-2 during gastric ulcer healing // Eur. J. Pharmacol. 2006. V. 536. P. 301–308.
43. Hajjar D.P., Lander H.M., Pearce S.F. et al. Nitric oxide enhances prostaglandin-H synthase-1 activity by a hemeindependent mechanism: evidence implicating nitrosothiols // J. Am. Chem. Soc. 1995. V. 117. P. 3340–3346.
44. Harada N., Okajima K., Uchiba M. et al. Ischemia/reperfusion-induced increase in the hepatic level of prostacyclin is mainly mediated by activation of capsaicin-sensitive sensory neurons in rats // J. Lab. Clin. Med. 2002. V. 139. P. 218–226.
45. Hartlage-Rubsamen M., Lemke R., Schliebs R. Interleukin-1 β , inducible nitric oxide synthase, and nuclear factor- κ B are induced in morphologically distinct microglia after rat hippocampal lipopolysaccharide/interferon-gamma injection // J. Neurosci. Res. 1999. V. 57. P. 388–398.
46. Hayashi H., Ohno T., Nishiyama K. et al. Transient prevention of ethanol-induced gastric lesion by capsaicin due to release of endogenous calcitonin gene-related peptide in rats // Jpn. J. Pharmacol. 2001. V. 86. P. 351–354.
47. Hawkey C.J., Kemp R.T., Walt R.P. et al. Evidence that adaptive cytoprotection in rats is not mediated by prostaglandins // Gastroenterology. 1988. V. 94. P. 948–954.
48. Hiraishi H., Terano A., Ota S. et al. Prostaglandin production in cultured gastric mucosal cells: role of cAMP on its modulation // Prostaglandins. 1986. V. 32. P. 259–273.
49. Holzer P. Neural emergency system in the stomach // Gastroenterology. 1998. V. 114. P. 823–839.
50. Horie S., Yamamoto H., Michael G.J. et al. Protective role of vanilloid receptor type 1 in HCl-induced gastric mucosal lesions in rats // Scand. J. Gastroenterol. 2004. V. 39. P. 303–312.
51. Horie S., Raimura M., Matsumoto K et al. Cooperative effects of neuronal nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase on gastric hyperemic response to intragastric capsaicin / In: "Capsaicin – sensitive neural afferentation and the gastrointestinal tract: from bench to bedside", book edited by Gyula Mozsik, Omar M. E. Abdel-Salam and Koji Takeuchi, ISBN 978-953-51-1631-8, Published: July 16, 2014. P. 103–123.
52. Ichikawa T., Ishihara K., Kusakabe T. et al. Distinct effects of tetragastrin, histamine, and CCh on rat gastric mucin synthesis and contribution of NO // Am. J. Physiol. 1998. V. 274. P. G138–146.
53. Inoue T., Fukuo K., Morimoto S. et al. Nitric oxide mediates interleukin-1-induced prostaglandin E2 production by vascular smooth muscle cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. V. 194. P. 420–424.
54. Janabi N., Chabrier S., Tardieu M. Endogenous nitric oxide activates prostaglandin F₂ alpha production in human microglial cells but not in astrocytes: a study of interactions between eicosanoids, nitric oxide, and superoxide anion (O_2^-) regulatory pathways // J. Immunol. 1996. V. 157. P. 2129–2135.
55. Kagawa S., Aoi M., Kubo Y., Kotani T. et al. Stimulation by capsaicin of duodenal HCO_3^- secretion via afferent neurons and vanilloid receptors in rats. Comparison with acid-induced HCO_3^- response // Dig. Dis. Sci. 2003. V. 48. P. 1850–1856.
56. Karthein R., Dietz R., Nastainczyk W. et al. Higher oxidation states of prostaglandin H synthase. EPR study of a transient tyrosyl radical in the enzyme during the peroxidase reaction // Eur. J. Biochem. 1988. V. 171. P. 313–320.

57. Kim S.F., Huri D.A., Snyder S.H. Inducible nitric oxide synthase binds, S-nitrosylates, and activates cyclooxygenase-2 // *Science*. 2005. V. 310. P. 1966–1970
58. Kim S.F. The nitric oxide-mediated regulation of prostaglandin signaling in medicine // *Vitam. Horm.* 2014. V. 96. P. 211–245.
59. Kita K., Takahashi K., Ohashi Y. et al. Phosphodiesterase isozymes involved in regulation of formula secretion in isolated mouse stomach in vitro // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. V. 326. № 3. P. 889–896.
60. Ko J.K., Cho C.H. Co-regulation of mucosal nitric oxide and prostaglandin in gastric adaptive cytoprotection // *Inflamm. Res. Sep.* 1999. V. 48. № 9. P. 471–478.
61. Kugler P., Hofer D., Mayer B. et al. Nitric oxide synthase and NADP-linked glucose-6-phosphate dehydrogenase are co-localized in brush cells of rat stomach and pancreas // *J. Histochem. Cytochem* 1994. V. 42. P. 1317–1321.
62. Laine L., Takeuchi K., Tarnavski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside // *Gastroenterol.* 2008. V. 135. № 1. P. 41–60.
63. Lamarque D., Dutreuil C., Dhumeaux D. et al. Increased gastric bicarbonate secretion in portal hypertensive anesthetized rats: role of prostaglandins and nitric oxide // *Dig. Dis. Sci.* 1997. V. 42. № 4. P. 743–750.
64. Landino L. M., Crews B.C., Timmons M.D. et al. Peroxynitrite, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. № 26. P. 15069–15074.
65. Liu Y., Borchert G.L., Phang J.M. Polyoma enhancer activator 3, an ets transcription factor, mediates the induction of cyclooxygenase-2 by nitric oxide in colorectal cancer cells // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 18694–18700.
66. Madrigal J.L., Garcia-Bueno B., Moro M.A. et al. Relationship between cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 in rat cortex after stress // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 18. P. 1701–1705.
67. Marnett L.J., Rowlinson S.W., Goodwin D.C. et al. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 22903–22906.
68. Matthews J.R., Botting C.H., Panico M. et al. Inhibition of NF- κ B DNA binding by nitric oxide // *Nucleic Acids Res.* 1996. V. 24. P. 2236–2242.
69. Miceli F., Tringali G., Tropea A. et al. The effects of nitric oxide on prostanoid production and release by human umbilical vein endothelial cells // *Life Sci.* 2003. V. 73. P. 2533–2542.
70. Misko T.P., Trotter J.L., Cross A.H. Mediation of inflammation by encephalitogenic cells: interferon gamma induction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 // *J. Neuroimmunol.* 1995. V. 61. P. 195–204.
71. Mizuno H., Sakamoto C., Matsuda K. et al. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice // *Gastroenterology.* 1997. V. 112. P. 387–397.
72. Mollace V., Colasanti M., Rodino P. NMDA-dependent prostaglandin E2 release by human cultured astroglial cells is driven by nitric oxide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. V. 215. P. 793–799.
73. Mollace V., Muscoli C., Masini E. et al. Modulation of prostaglandin biosynthesis by nitric oxide and nitric oxide donors // *Pharmacol. Rev.* 2005. V. 57. P. 217–252.
74. Montrose M.H., Akiba Y., Takeuchi K. et al. Gastrointestinal mucosal defense / In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract, Fourth Edition*, edited by Leonard R. Johnson. Academic Press, 2006.
75. Morimoto K., Sugimoto Y., Katsuyama M. et al. Cellular localization of mRNAs for prostaglandin E receptor subtypes in mouse gastrointestinal tract // *Am. J. Physiol.* 1997. V. 272. № 3. Pt 1. P. G681–687.
76. Murakami T., Tanigami M., Amagase K. et al. Adaptive gastric cytoprotection is mediated by prostaglandin E receptor EP1 but not EP4 subtype // *Gastroenterology.* 2012. V. 142 (Suppl. 1). P. S-496.
77. Mutoh H., Ota S., Hiraishi H. et al. Adaptive cytoprotection in cultured rat gastric mucus-producing cells. Role of mucus and prostaglandin synthesis // *Dig. Dis. Sci.* 1995. V. 40. № 4. P. 872–878.
78. Nicola C., Timoshenko A.V., Dixon S.J. et al. EP1 receptor-mediated migration of the first trimester human extravillous trophoblast: the role of intracellular calcium and calpain // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 90. P. 4736–4746.
79. Northey A., Denis D., Cirino M. et al. Cellular distribution of prostanoid EP receptors mRNA in the rat gastrointestinal tract // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2000. V. 62. P. 145–156.
80. Notoya K., Jovanovic D.V., Reboul P. et al. The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E2 via the induction of cyclooxygenase-2 // *J. Immunol.* 2000. V. 165. P. 3402–3410.
81. Ohno T., Hattori Y., Komine R. et al. Roles of calcitonin gene-related peptide in maintenance of gastric mucosal integrity and in enhancement of ulcer healing and angiogenesis // *Gastroenterology.* 2008. V. 134. P. 215–225.
82. Park S.W., Sung M.W., Heo D.S. et al. Nitric oxide up-regulates the cyclooxygenase-2 expression through the cAMP response element in its promoter in several cancer cell lines // *Oncogene.* 2005. V. 24. P. 6689–6698.
83. Peng H.B., Libby P., Liao J.K. Induction and stabilization of I κ B- α by nitric oxide mediates inhibition of NF- κ B // *J. Biol. Chem.* 1995. V. 270. P. 14214–14219.
84. Perkins D.J., Kniss D.A. Blockade of nitric oxide formation down-regulates cyclooxygenase-2 and decreases PGE₂ biosynthesis in macrophages // *J. Leukoc. Biol.* 1999. V. 65. P. 792–799.
85. Peskar B.M. On the synthesis of prostaglandins by human gastric mucosa and its modification by drugs // *Biochim. Biophys. Acta.* 1977. V. 487. P. 307–314.
86. Peskar B.M., Gunter B., Peskar B.A. Prostaglandins and prostaglandin metabolites in human gastric juice // *Prostaglandins.* 1980. V. 20. P. 419–427.

87. *Pluss C., Werner E.R., Blau N. et al.* Interleukin 1 β and cAMP trigger the expression of GTP cyclohydrolase I in rat mesangial cells // *Biochem. J.* 1996. V. 318. P. 665–671.
88. *Price K.J., Hanson P.J., Whittle B.J.* Localization of constitutive isoforms of nitric oxide synthase in the gastric glandular mucosa of the rat // *Cell Tissue Res.* 1996. V. 285. P. 157–163.
89. *Price K., Hanson P.* Constitutive nitric oxide synthases in rat gastric mucosa: subcellular distribution, relative activity and different carboxylterminal antigenicity of the neuronal form compared with cerebellum // *Digestion.* 1998. V. 59. P. 308–313.
90. *Raimura M., Tashima K., Matsumoto K. et al.* Neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide is involved in gastric mucosal hyperemic response to capsaicin in rats // *Pharmacology.* 2013. V. 92. № 1–2. P. 60–70.
91. *Rao R., Redha R., Macias-Perez I. et al.* Prostaglandin E2-EP4 receptor promotes endothelial cell migration via ERK activation and angiogenesis in vivo // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 16959–16968.
92. *Robert A., Nezamis J.E., Lancaster C.* Mild irritants prevent gastric necrosis through “adaptive cytoprotection” mediated by prostaglandins // *Am. J. Physiol.* 1983. V. 245. P. G113–G121.
93. *Russell F.A., King R., Smillie S.J.* Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology // *Physiol. Rev.* 2014. Oct. V. 94. № 4. P. 1099–1142.
94. *Salvemini D., Misko T.P., Masferrer J.L. et al.* Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 7240–7244.
95. *Salvemini D., Masferrer J.L.* Interactions of nitric oxide with cyclooxygenase: in vitro, ex vivo, and in vivo studies // *Methods Enzymol.* 1996. V. 269. P. 12–25.
96. *Salvemini D., Kim S.F., Mollace V.* Reciprocal regulation of the nitric oxide and cyclooxygenase pathway in pathophysiology: Relevance and clinical implications // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013. V. 304. № 7. P. R473–487.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00355.2012>
97. *Schmassmann A., Zoidl G., Peskar B.M. et al.* Role of the different isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase during gastric ulcer healing in cyclooxygenase-1 and -2 knockout mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. V. 290. P. G747–G756.
98. *Shi W., Hoganson C.W., Espe M. et al.* Electron paramagnetic resonance and electron nuclear double resonance spectroscopic identification and characterization of the tyrosyl radicals in prostaglandin H synthase 1 // *Biochemistry.* 2000. V. 39. P. 4112–4121.
99. *Shimizu S., Shiota K., Yamamoto S. et al.* Hydrogen peroxide stimulates tetrahydrobiopterin synthesis through the induction of GTP-cyclohydrolase I and increases nitric oxide synthase activity in vascular endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. V. 34. P. 1343–1352.
100. *Shimozawa N., Okajima K., Harada N. et al.* Contribution of sensory neurons to sex difference in the development of stress induced gastric mucosal injury in mice // *Gastroenterology.* 2006. V. 131. P. 1826–1834.
101. *Silverstein F., Faich G., Goldstein J.L. et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study // *JAMA.* 2000. V. 284. P. 1247–1255.
102. *Simmons D.L., Botting R.M., Hla T.* Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition // *Pharmacol. Rev.* 2004. V. 56. P. 387–437.
103. *Smith W.L., Marnett L.J.* Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis // *Biochim. Biophys. Acta.* 1991. V. 1083. P. 1–17.
104. *Stitham J., Arehart E.J., Gleim S.R.* Human prostacyclin receptor structure and function from naturally-occurring and synthetic mutations // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007. V. 82. P. 95–108.
105. *Sugamoto S., Kawach S., Furukawa O. et al.* Role of endogenous nitric oxide and prostaglandin in duodenal bicarbonate response induced by mucosal acidification in rats // *Dig. Dis. Sci.* 2001. V. 46. № 6. P. 1208–1216.
106. *Sugimoto Y., Negishi M., Hayashi Y. et al.* Two isoforms of the EP3 receptor with different carboxyl-terminal domains. Identical ligand binding properties and different coupling properties with Gi proteins // *J. Biol. Chem.* 1993. V. 268. P. 2712–2718.
107. *Svanes K., Gislason H., Guttu K. et al.* Role of blood flow in adaptive protection of the cat gastric mucosa // *Gastroenterology.* 1991. V. 100. P. 1249–1258.
108. *Swierkosz T.A., Mitchell J.A., Warner T.D. et al.* Co-induction of nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase: interactions between nitric oxide and prostanoids // *Br. J. Pharmacol.* 1995. V. 114. P. 1335–1342.
109. *Takahashi S., Fujita T., Yamamoto A.* Role of nuclear factor- κ B in gastric ulcer healing in rats // *Am. J. Physiol.* 2001. V. 280. P. G1296–G1304.
110. *Takeuchi K., Ohuchi T., Miyake H. et al.* Stimulation by nitric oxide synthase inhibitors of gastric and duodenal HCO₃⁻ secretion in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993. V. 266. № 3. P. 1512–1519.
111. *Takeuchi K., Ohuchi T., Okabe S.* Endogenous nitric oxide in gastric alkaline response in the rat stomach after damage // *Gastroenterology.* 1994a. V. 106. № 2. P. 367–374.
112. *Takeuchi K., Ohuchi T., Tachibana M. et al.* The mechanism underlying stimulation of gastric HCO₃⁻ secretion by the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine methyl ester in rats // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1994b. V. 9. Suppl 1. P. S50–54.
113. *Takeuchi K., Takehara K., Kato S. et al.* Changes in gastric HCO₃⁻ secretory response to NG-nitro-L-arginine methyl ester in rats following repeated administration // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996. V. 11. № 12. P. 1164–1170.
114. *Takeuchi K., Yagi K., Kato S. et al.* Role of prostaglandin E receptor subtypes in gastric and duodenal bicarbonate secretion in rats // *Gastroenterology.* 1997. V. 113. P. 1553–1559.

115. *Takeuchi K., Suzuki K., Araki H., Mizoguchi H., Sugamoto S., Umeda M.* Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide in gastroduodenal ulcerogenic responses induced in rats by hypothermic stress // *J. Physiol. Paris.* 1999. V. 93. № 5. P. 423–431.
116. *Takeuchi K., Araki H., Umeda M. et al.* Adaptive gastric cytoprotection is mediated by prostaglandin EP1 receptors: A study using rats and knockout mice // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. V. 297. P. 1160–1165.
117. *Takeuchi K., Komoike Y., Takeeda M. et al.* Gastric mucosal ulcerogenic responses following barrier disruption in knockout mice lacking prostaglandin EP1 receptors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. V. 16. P. 74–82.
118. *Takeuchi K., Kato S., Takeeda M. et al.* Facilitation by endogenous prostaglandins of capsaicin-induced gastric protection in rodents through EP2 and IP receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. V. 304. P. 1055–1062.
119. *Takeuchi K., Aihara E., Hayashi M. et al.* Role of prostaglandin E receptor subtypes in gastroduodenal HCO₃⁻ secretion // *Med. Chem.* 2005. Jul. V. 1. № 4. P. 395–403.
120. *Takeuchi K., Kato S., Amagase K.* Prostaglandin EP receptors involved in modulating gastrointestinal mucosal integrity // *J. Pharmacol. Sci.* 2010. V. 114. № 3. P. 248–261.
121. *Takeuchi K., Kita K., Hayashi S. et al.* Regulatory mechanism of duodenal bicarbonate secretion. Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide // *Pharm. Ther.* 2011. V. 130. P. 59–70.
122. *Takeuchi K.* Gastric cytoprotection by prostaglandin E₂ and prostacyclin: Relationship to EP1 and IP receptors // *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. V. 65. № 1. P. 3–14.
123. *Takeuchi K., Aihara E.* Mechanism of capsaicin-stimulated gastric HCO₃⁻ secretion – comparison with mucosal acidification / In: *Capsaicin – sensitive neural afferentation and the gastrointestinal tract: from bench to bedside.* Eds by G. Mozsik, O.M.E. Abdel-Salam, K. Takeuchi. Published: July 16, 2014. under CC BY 3.0 license.
124. *Tang C.H., Yang R.S., Fu W.M.* Prostaglandin E2 stimulates fibronectin expression through EP1 receptor, phospholipase C, protein kinase Calpha, and c-Src pathway in primary cultured rat osteoblasts // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 22907–22916.
125. *Tatsuguchi A., Sakamoto C., Wada K. et al.* Localisation of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in *Helicobacter pylori* related gastritis and gastric ulcer tissues in humans // *Gut.* 2000. V. 46. P. 782–789.
126. *Tetsuka T., Daphna-Iken D., Miller B.W. et al.* Nitric oxide amplifies interleukin 1-induced cyclooxygenase-2 expression in rat mesangial cells // *J. Clin. Invest.* 1996. V. 97. P. 2051–2056.
127. *Tian J., Kim S.F., Hester L. et al.* S-nitrosylation/activation of COX-2 mediates NMDA neurotoxicity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. P. 10537–10540.
128. *Tsai A.L., Wei C., Kulmacz R.J.* Interaction between nitric oxide and prostaglandin H synthase // *Arch. Biochem. Biophys.* 1994. V. 313. P. 367–372.
129. *Tsikis D., Niemann J.* Nitric oxide, peroxynitrite, S-nitrosothiols and thiols are unlikely to exert their effects on recombinant cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 activity in vitro by modifying cysteine moieties // *Nitric Oxide Biol. Chem.* 2012. V. 26. P. 192–194.
130. *Uno H., Arakawa T., Fukuda T. et al.* Nitric oxide stimulates prostaglandin synthesis in cultured rabbit gastric cells // *Prostaglandins.* 1997. V. 53. P. 153–162.
131. *Uno K., Iuchi Y., Fujii J. et al.* In vivo study on cross talk between inducible nitric-oxide synthase and cyclooxygenase in rat gastric mucosa: effect of cyclooxygenase activity on nitric oxide production // *J. Pharm. Exp. Ther.* 2004. V. 309. № 3. P. 995–1002.
132. *Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M.* Cyclooxygenases 1 and 2 // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998. V. 38. P. 97–120.
133. *Vassalle C., Domenici C., Lubrano V. et al.* Interaction between nitric oxide and cyclooxygenase pathways in endothelial cells // *J. Vasc. Res.* 2003. Sep-Oct. V. 40. № 5. P. 491–499.
134. *Von Knethen A., Brune B.* Cyclooxygenase-2: an essential regulator of NO-mediated apoptosis // *FASEB J.* 1997. V. 11. P. 887–895.
135. *Wallace J.L., Whittle B.J.R.* Role of prostanoids in the protective actions of BW755C on the gastric mucosa // *Eur. J. Pharmacol.* 1985. V. 115. P. 45–52.
136. *Walter U., Nolte C., Geiger P. et al.* Inhibition of platelet function by cyclic nucleotides and cyclic nucleotide-dependent protein kinases / In: *Hermann AG.* ed. *Antithrombotics.* Dordrecht. Germany: Kluwer Academic Publishers. 1991. P. 121–138.
137. *Watkins D.N., Garlepp M.J., Thompson P.J.* Regulation of the inducible cyclo-oxygenase pathway in human cultured airway epithelial (A549) cells by nitric oxide // *Brit. J. Pharmacol.* 1997. V. 121. P. 1482–1488.
138. *Whittle B.J.R., Lopez-Belmonte J., Moncada S.* Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat // *Br. J. Pharmacol.* 1990. V. 99. P. 607–611.
139. *Wood J., Garthwaite J.* Models for diffusional spread of nitric oxide: implications for neural nitric oxide signalling and its pharmacological properties // *Neuropharmacology.* 1994. V. 33. P. 1235–1244
140. *Xu., Han C., Lim K., Wu T.* Activation of cytosolic phospholipase A2 α through nitric oxide-induced S-nitrosylation. Involvement of inducible nitric-oxide synthase and cyclooxygenase-2 // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 3077–3087.
141. *Yamamoto H., Tanaka A., Kunikata T. et al.* Inducible types of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in adaptive cytoprotection in rat stomachs // *J. Physiol. (Paris)* 1999. V. 93. P. 405–412.
142. *Yokoyama U., Iwatsubo K., Umemura M. et al.* The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway // *Pharmacol. Rev.* 2013. V. 65. № 3. P. 1010–1052.
143. *Zhang X., Hintze T.H.* cAMP signal transduction cascade, a novel pathway for the regulation of endothelial nitric oxide production in coronary blood vessels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. V. 21. P. 797–803.

Crosstalk Between Nitric Oxide Synthases and Cyclooxygenases in Control of Physiological and Physiopathological Processes and its Role in Adaptive Gastroprotection

V. A. Zolotarev^{1, #} and R. P. Khropycheva^{1, ##}

¹ *Pavlov Institute of physiology of the Russian academy of sciences, Laboratory of physiology of digestion, Saint-Petersburg, Russia*

[#] *e-mail: zolotarevva@infran.ru*

^{##} *e-mail: khropychevarp@infran.ru*

Abstract—At the cellular and tissue levels of control of physiological and physiopathological processes, nitrergic and prostaglandin pathways are in close contact, affecting each other. The purpose of this review is to summarize data on the interaction of constitutive and inducible isoforms of the nitric oxide synthase (NOS) and cyclooxygenase (COX), mainly focusing on the role of phenomenon in mechanisms of adaptive gastroprotection. An interplay between NOS and COX takes place at different phases of control of enzyme activity, including influence on the substrate availability, changes in catalytic activity of enzyme itself, transcription and translation. Additionally, there is considerable interaction between intracellular nitric oxide (NO) and prostaglandin signaling pathways. The reciprocal effects of enzymes depend on the isoform, rate of synthesis and degree of oxidation of NO molecule. In the review, we also analyze details of interaction of neuronal and endothelial NOS with COX, and the role of capsaicin-sensitive afferents in this interaction in gastroprotection. It is concluded that further investigation of particular mechanisms involved in the interaction between NOS and COX will elucidate new molecular targets for pharmacological intervention.

Keywords: prostaglandin, nitric oxide synthase, cyclooxygenase, gastroprotection, bicarbonates, vasodilation, capsaicin-sensitive afferents

УДК 612.884

ВЛИЯНИЕ БЕГА НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

© 2021 г. Н. И. Ярушкина^{а, *}, П. М. Шульга^{а, **}, Л. П. Филаретова^{а, ***}

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной эндокринологии, Санкт Петербург, Россия

*e-mail: YarushkinaNI@infran.ru

**e-mail: shuulgap@gmail.com

***e-mail: filaretovalp@infran.ru

Поступила в редакцию 09.07.2021 г.

После доработки 12.07.2021 г.

Принята к публикации 14.07.2021 г.

Бег является естественной физической активностью для человека и животных, необходимой для поддержания нормального функционирования организма. В настоящем обзоре проанализированы и обобщены данные литературы и результаты собственных исследований о влиянии бега на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и роли гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной системы (ГГКС) в реализации этих влияний. Выявлено, что действие бега на ЖКТ зависит от его интенсивности и природы последующего ulcerогенного стимула. Особое внимание уделяется результатам экспериментов с использованием моделей добровольного бега в колесе и принудительного бега в тредбане у грызунов. Приведены факты, свидетельствующие о том, что бег является естественным стрессором, активирующим ГГКС. Рассматривается вклад глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при беге, в реализацию его защитного влияния на желудок. Обсуждаются механизмы, связанные с влиянием бега на баланс противовоспалительных и провоспалительных цитокинов и микробиоту в кишечнике.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, добровольный бег в колесе, принудительный бег в тредбане, глюкокортикоидные гормоны, гастропротекция, крысы

DOI: 10.31857/S0301179821040081

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время очевидно, что физическая активность имеет решающее значение для поддержания здоровья, тогда как малоподвижный образ жизни, наоборот, увеличивает риск заболеваний, и, в том числе, и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [80, 105].

Бег, являясь одним из способов передвижения человека и животных, способен оказывать существенное влияние практически на все системы организма. Влияние бега может быть позитивным при соблюдении его оптимального режима [77, 107]. Эффекты бега на организм и механизмы, лежащие в их основе, особенно активно исследуются на животных. В экспериментах на крысах показано, что позитивные эффекты может оказывать как добровольный, так и принудительный бег [101, 118, 119]. Выявлено благоприятное влияние бега на различные висцеральные системы организма и, прежде всего, на сердечно-сосудистую систему [85, 90]. Бег может приводить к функциональным и структурным изменениям в различных областях головного мозга [10], способствовать улучшению памяти и когнитивных функций

[132]. Перечисленные эффекты бега могут вносить вклад в улучшение состояния пациентов с болезнью Альцгеймера [83] и Паркинсона [30], а также пациентов с тревожными расстройствами и депрессией [58]. Бег может использоваться в составе комплексной терапии при лечении диабета [6]. Бег способен значительно замедлить развитие онкологических заболеваний [98] и помочь при лечении болей различного генеза [110]. Благоприятно влияя на функционирование различных систем организма, бег улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность [81]. Богатый потенциал бега позволяет рассматривать его в качестве фундамента для разработки эффективных немедикаментозных способов профилактики и лечения различных заболеваний.

Бег способен оказывать позитивное влияние и на ЖКТ. Эффективность профилактического действия умеренной физической нагрузки на развитие колита показана как у животных, так и человека [5, 79]. Возможность использования физической нагрузки (бега) в качестве дополнительного нефармакологического средства при терапии заболеваний синдрома раздраженной кишки стиму-

лировало повышенный интерес исследователей к изучению данной проблемы. В настоящее время эффекты физической активности на нижние отделы ЖКТ наиболее изучены по сравнению с эффектами на верхние отделы и, особенно, на желудок.

Помимо позитивного влияния физические нагрузки (в частности, бег) могут оказывать негативное действие на ЖКТ. Установлено, что одним из факторов, определяющих характер влияний, является интенсивность бега. Комплекс физиологических и патологических реакций ЖКТ, развивающихся при интенсивной физической нагрузке, в том числе и беге, и вызывающих нарушение функционирования ЖКТ, получил название “желудочно-кишечного синдрома, вызванного физической нагрузкой” [29, 109]. Среди симптомов, наблюдающихся у большинства спортсменов при развитии этого синдрома, наиболее опасными являются повреждения слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения [100, 108, 122]. Негативные эффекты бега на ЖКТ также диктуют необходимость развития этих исследований.

Физическая активность, в том числе и бег, является естественным стрессором, активирующим гормональную ось – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему (ГГАКС). Согласно результатам наших исследований, гормоны конечного звена данной системы, глюкокортикоидные гормоны, являются важными гастропротективными факторами [41, 42, 44, 47]. Это позволяет предположить, что механизмы благотворного влияния бега на ЖКТ могут опосредоваться действием глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при беге.

Цель обзора заключалась в анализе и обобщении данных литературы и результатов наших исследований о влиянии бега на ЖКТ и роли гормонов ГГАКС в реализации этих влияний.

ВЛИЯНИЕ БЕГА НА КИШЕЧНИК

Малоподвижный образ жизни является одной из причин развития заболеваний ЖКТ, связанных с воспалением [12, 116]. К таким заболеваниям относятся язвенный колит и болезнь Крона, характеризующиеся хроническим рецидивирующим воспалением в толстом и тонком кишечнике. Физическая активность улучшает качество жизни у пациентов с воспалительными заболеваниями ЖКТ [36, 66, 75, 79, 96]. Большинство исследователей поддерживает точку зрения о том, что регулярные умеренные физические упражнения, включая бег и ходьбу, безопасны, уменьшают риск развития воспалительных заболеваний кишечника у человека и могут использоваться для их профилактики [14, 15, 34, 79]. Тем не менее, не во всех исследованиях, в том числе самых последних [113], выявлены позитивные эффекты

физической активности, влияющей на риск развития данных заболеваний, что стимулирует проведение исследований этого вопроса в экспериментах на животных.

Анализ литературы показывает, что изучение влияния физической активности на воспалительные заболевания кишечника осуществляется, преимущественно, на крысах и мышах, с использованием моделей колита, индуцированного введением 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (ТНБС) или декстраном сульфата натрия (ДСН), которые являются наиболее простыми и распространенными моделями для индукции “воспалительных” заболеваний у грызунов. Колит, индуцированный ТНБС, имеет признаки, похожие на симптомы болезни Крона [130], тогда как признаки колита, индуцированного ДСН, соответствуют язвенному колиту [37, 93]. Различия между двумя типами колита проявляются при иммунной реакции, развивающейся в ответ на выброс провоспалительных цитокинов макрофагами. Так, при колите, вызванном ТНБС, в реализацию иммунного ответа вовлекаются Т-хелперы 1 (Th1) и 17 (Th17), тогда как при колите, вызванном ДСН – атипичные Т-хелперы 2 (Th2) и Т-киллеры (NKT) [129].

Колит у грызунов, индуцированный ТНБС или ДСН, характеризуется снижением потребления пищи, диареей и потерей веса. Это происходит наряду с уменьшением массы скелетных мышц, гипертрофией белой жировой ткани и повреждением слизистой оболочки кишечника с образованием язв, локализованных на протяжении всего кишечника при болезни Крона [130], или, преимущественно, в толстой кишке при язвенном колите [37]. Аналогичные симптомы, связанные с развитием воспалительных заболеваний кишечника, наблюдаются и у человека [21].

Для изучения эффектов бега на ЖКТ в экспериментах на животных обычно используют две взаимодополняющие друг друга модели: принудительный бег в тредбане и добровольный бег в колесе [91, 111, 136]. Принудительный бег в тредбане осуществляется с определенной, заранее установленной, интенсивностью и продолжительностью и предполагает стимуляцию двигательной активности в случае отказа животного от бега [111, 136]. В модели добровольного бега в колесе животное осуществляет бег по собственной инициативе с точки зрения частоты, продолжительности и интенсивности [91, 136]. Данная модель дает возможность оценить эффекты естественной физической активности, однако ее использование ограничивается индивидуальной изменчивостью характера бега и сильным воздействием психологических стрессоров (новизна, страх, социальная изоляция) [91].

Добровольный бег в колесе, предшествующий индукции колита, во всех случаях, независимо от его продолжительности, оказывал защитное действие: он уменьшал повреждение слизистой оболочки толстой кишки, вызванное ТНБС или ДСН у крыс и мышей [28, 31, 92, 124]. Защитный эффект бега проявлялся и в том, случае, когда повреждение толстой кишки, было индуцировано интраректальным введением 4% уксусной кислоты у крыс [73].

В отличие от добровольного бега, влияние принудительного бега, предшествующего развитию колита, зависит от его интенсивности. Так, показано, что умеренный принудительный бег (20 м/мин, 30 мин в течение 6 нед.), параметры которого соответствовали 45–50 VO_2max [68], способствует заживлению повреждений в толстой кишке, индуцированных введением ТНБС [13]. В то же время выяснено, что принудительный бег с большей интенсивностью (60–65 VO_2max), наоборот, усугубляет поражение толстой кишки у мышей [17].

Данные литературы свидетельствуют о том, что противоположные эффекты бега на кишечник обусловлены, прежде всего, его различным влиянием на воспалительные процессы в кишечнике [13, 28, 31, 92, 124]. Ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника играет нарушение целостности эпителиального барьера, что позволяет бактериям и эндотоксинам проникать в слизистую оболочку кишечника и индуцировать хроническое воспаление [63]. Возникающая вследствие этого гиперактивация лимфоцитов, локализованных в эпителиальной ткани, сопровождается увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов, включающих интерлейкин-17 (IL-17), а также фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), избыточная продукция которого может вызывать цитотоксический эффект, а также снижением экспрессии противовоспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкина-10 (IL-10) [65, 102]. Подобные нарушения баланса цитокинов могут быть причиной развития хронических воспалений кишечника. Влияние бега на баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть механизмом, определяющим его эффект на кишечник.

Оказывающий защитное действие добровольный бег или умеренный принудительный бег приводил к сдвигу баланса в сторону продукции противовоспалительных цитокинов. Об этом свидетельствовало уменьшение экспрессии генов провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β и хемотаксического белка моноцитов 1 (monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1))), что, в конечном счете, приводило к уменьшению смертности у мышей с ДСН-индуцированным колитом [13, 28, 31, 92, 124]. В то же время, усугубляющий разви-

тие колита интенсивный принудительный бег, наоборот, увеличивал уровень и экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , IL-17) в толстой кишке, а также увеличивал экспрессию индуцируемой NO синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2), продукция которых также связана с развитием воспаления [17, 28, 92].

Интересно отметить, что, если однократному принудительному бегу предшествовал добровольный бег в течение 16 недель, то экспрессия провоспалительного TNF- α уменьшалась, а экспрессия плейотропного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10, наоборот, повышалась [65]. Эти результаты свидетельствуют о том, что длительный добровольный бег, хотя и не отменяет провоспалительное действие интенсивного бега, но может сдвигать баланс цитокинов в сторону противовоспалительного эффекта.

Увеличение продукции провоспалительных цитокинов, сопровождается накоплением активных форм кислорода [17, 92]. Образующиеся внутриклеточные свободные радикалы приводят к развитию “окислительного стресса”, ведущего к дальнейшему росту уровня провоспалительных цитокинов посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B, который, в свою очередь, инициирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, включая TNF α [60]. О развитии “окислительного стресса” после интенсивного принудительного бега, усугубляющего колит, свидетельствует увеличение уровня маркеров “окислительного стресса” (малонового диальдегида и глутатиона) и экспрессии генов антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы-1 и супероксиддисмутазы-2 [17, 28, 92].

“Окислительный стресс” способствует повреждению белков плотных контактов в энтероцитах кишечника, что приводит к повышению его проницаемости для эндотоксинов, вызывающих воспаление [78]. Пониженная после десятидневного принудительного бега у мышей экспрессия клаудина 1 (CLDN1), являющегося основным компонентом плотных контактов, подтверждает это. В то же время экспрессия зонулина, который, связываясь с рецепторами плотных контактов, увеличивает их проницаемость, наоборот, была у них повышена [67].

В последние годы пристальное внимание и интерес вызывает продуцирующийся в работающей (сокращающейся) скелетной мышце миокин иризин (продукт протеолитического расщепления мембранного белка FNDC5 (fibronectin type III domain-containing protein 5)). Основные функции иризина связаны с регуляцией метаболизма глюкозы и липидов, отложением жира в жировой ткани и трансформацией белой жировой ткани в бурую с выделением тепла [8, 56, 82, 117].

Экспериментальные данные, полученные на животных, убедительно демонстрируют, что иризин участвует в поддержании барьерной функции кишечника. Разрушение кишечного барьера у мышей в условиях ишемии/реперфузии кишечника, вызванной пережатием верхней брыжеечной артерии в течение 60 мин, сопровождалось уменьшением уровня иризина в сыворотке крови и кишечнике, тогда как внутривенное введение иризина восстанавливало барьерную функцию кишечника [11]. Экзогенный иризин предотвращал потерю основных компонентов плотных межклеточных контактов клаудина 1 и окклюдина в энтероцитах; уменьшал “окислительный стресс” и дисфункцию митохондрий, что, в конечном счете, приводило к уменьшению апоптоза [11].

Миокины (иризин), продуцирующиеся при сокращении скелетных мышц могут осуществлять взаимодействие (crosstalk) между мышцей и жировой тканью, обеспечивая, благотворное действие бега, в том числе, и на ЖКТ. Действительно, защитное действие добровольного и умеренного принудительного бега на кишечник сопровождалось увеличением уровня иризина у крыс и мышей, тогда как в условиях усугубления поражения слизистой оболочки толстой кишки его уровень, наоборот, был понижен [13, 31, 92].

Гипертрофия белой жировой ткани (эффект “жирового обертывания” кишечника), вызванная высококалорийной диетой, способствует увеличению секреции провоспалительных адипокинов (цитокинов, высвобождаемых клетками белой жировой ткани брыжейки) [18], таких как лептин, который играет важную роль в механизмах инициации воспалительных заболеваний [71, 131]. Увеличение уровня лептина ведет к увеличению экспрессии NF-κB в эпителиальных клетках толстой кишки, что способствует увеличению экспрессии цитокинов, таких как TNF-α и IL-6 и развитию воспаления. Уменьшение уровня лептина, наблюдающееся после добровольного бега, оказывающего защитный эффект, подтверждает участие лептина в процессах воспаления [92]. Миокины, включая иризин, высвобождающиеся при сокращении скелетных мышц во время бега, могут противодействовать провоспалительным эффектам адипокинов, продуцирующимся белой жировой тканью [13, 16]. Бег приводил к увеличению уровня иризина и адипонектина у мышей, содержащихся на высококалорийной диете, вызывающей ожирение, что сопровождалось ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, уменьшением брыжеечного ожирения и ослаблением симптомов колита [92].

Влияние бега на кишечник может опосредоваться его действием на микробиоту, дисбаланс которой может вносить вклад в развитие колита

[3]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что добровольный и принудительный бег оказывает противоположное влияние на микробиоту [4]. Действие принудительного бега вызывает изменения в микробиоте, способствующие развитию воспаления. В частности, такой бег увеличивает количество бактерий (*Ruminococcus gnavis*), участвующих в деградации кишечной слизи и инициации воспаления в кишечнике [112]. После принудительного бега в кале мышей были обнаружены грамтрицательные бактерии (Tenericutes и Proteobacteria), внешняя мембрана которых содержала липополисахарид, являющийся первичным эндотоксином для эпителиальных клеток кишечника и иммунных клеток. В то же время добровольный бег может оказывать благотворное влияние на микробиоту. Добровольный бег уменьшал у мышей популяцию бактерий (*Turicibacter*), которые могут вносить вклад в патогенез воспалительных заболеваний кишечника [4]. Таким образом, патологическое действие принудительного бега и защитное действие добровольного бега может опосредоваться их различным влиянием на состав микробиоты, изменяющейся в сторону провоспалительного или противовоспалительного профиля.

Одним из подходов для изучения влияния бега на микробиоту является ее трансплантация от предварительно бегавших мышей гнотобиотическим (стерильным) мышам с отсутствием нормальной микрофлоры [4, 5]. Трансплантация микробиоты от мышей, бегавших добровольно в колесе в течение 6 недель, “стерильным” мышам уменьшала у них патологическое действие ДСН, вызывающего развитие колита. У мышей-реципиентов наблюдалось уменьшение деградации слизистого слоя, увеличение экспрессии цитокинов и транскрипционных факторов, вовлекающихся в регенерацию ткани (TGFβ, FoxP3, и IL-22) по сравнению с контрольными мышами [5]. В то же время данные об эффектах трансплантации микробиоты от мышей, подвергавшихся принудительному бегу, “стерильным” мышам отсутствуют.

Важно отметить, что добровольный бег в колесе, оказывающий защитное действие при его осуществлении в нормальных условиях, оказался не эффективным при его осуществлении в условиях уже имеющейся патологии ЖКТ. Так, добровольный бег в колесе в течение 6 недель, как и следовало ожидать, уменьшал экспрессию генов провоспалительных цитокинов и увеличивал экспрессию генов противовоспалительных цитокинов, а также оказывал благотворное влияние на микробиоту у C57BL/6 мышей [38]. Однако он не влиял ни на признаки хронического колита, ни на экспрессию цитокинов, ни на состояние микробиоты у Muc2^{-/-} мышей, имеющих генетически обусловленный дефицит продукции муцина 2, входящего в состав слизи, и,

как следствие, раннее развитие колита у этих мышей [38]. Приведенные факты подтверждают, что бег до индукции патологии может вызывать физиологические изменения, повышающие устойчивость кишечника к последующему действию негативных факторов, однако позитивное действие бега не проявляется в случае уже имеющихся патологических изменений в слизистой оболочке кишечника. На наш взгляд влияние физической активности на ЖКТ в условиях патологии требует дальнейшего изучения.

Таким образом, исследования, проведенные на животных, подтверждают важную роль физической активности (бега) в профилактике воспалительных заболеваний кишечника, при этом благотворное действие на кишечник оказывает регулярный бег умеренной интенсивности, тогда как интенсивный бег может приводить к негативным последствиям. Защитное действие бега опосредуется механизмами, обеспечивающими уменьшение воспаления и “окислительного” стресса и поддержание нормального функционирования кишечного барьера и микробиоты.

ВЛИЯНИЕ БЕГА НА ЖЕЛУДОК

По сравнению с интенсивными в последние годы исследованиями эффектов бега на кишечник, данные о влиянии бега на желудок немногочисленны и получены, главным образом, в конце прошлого века. Вероятно, это можно объяснить превалированием внимания исследователей к кишечнику в связи с широким выявлением в последние годы патологии кишечника, что стало возможным благодаря прогрессу в методах исследования.

Данные, полученные при изучении влияния бега в целом на ЖКТ, свидетельствуют об общем характере изменений, вызванных физической активностью (бегом), в желудке и кишечнике. Показано, что влияние бега на желудок, так же, как и на кишечник, может быть двойственным (позитивным и негативным) и зависит от его интенсивности [121].

Интенсивный бег может приводить к повреждениям слизистой оболочки желудка, в том числе и язве желудка у человека [121]. Это подтверждается результатами гастроэндоскопии у спортсменов, участвующих в марафоне [26] или готовящихся к нему при высоких нагрузках во время тренировок [72]. Следует отметить, что не во всех работах была обнаружена зависимость между бегом и риском образования язвы желудка у спортсменов [25]. В целом, имеющиеся немногочисленные данные о влиянии интенсивности бега на желудок свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

В отличие от интенсивного бега, умеренная физическая активность (ходьба), наоборот, оказывает защитный эффект: уменьшает риск развития язвенной болезни и геморрагических повреждений в желудке у человека [103, 115]. Эти данные свидетельствуют о возможной пользе или безопасности для желудка регулярной умеренной физической нагрузки, в отличие от интенсивной. Для понимания эффектов бега и, главным образом, механизмов, лежащих в их основе, необходимы экспериментальные исследования на животных. Несмотря на то, что большинство таких исследований проводится на крысах и мышах, тем не менее, интересные результаты были получены на лошадях и собаках, вовлекающихся в интенсивный бег.

С помощью гастроэндоскопии у большинства лошадей, участвующих в спортивных состязаниях, сопряженных с максимальной физической нагрузкой (бег), были выявлены поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) [9, 61, 94]. Увеличение почти вдвое (93%) частоты поражений СОЖ в период соревнований по сравнению с предшествующим периодом (48%) [106, 126] указывает на то, что у лошадей, также как и у человека, высокая интенсивность бега может быть одним из факторов язвообразования в желудке при беге. Это подтверждается данными, согласно которым постепенное увеличение нагрузки в течение 56-дневного периода тренировки на тредбане, сочетающееся с чередованием в течение 10 дней 24-часовых периодов кормления и голодания, приводило у лошадей к язвенным повреждениям желудка [97]. Повреждение СОЖ у лошадей может зависеть не только от интенсивности ежедневных тренировок, но и от их частоты: увеличение тренировок свыше 5 дней в неделю десятикратно увеличивало риск возникновения язвенных повреждений в желудке [123].

Повреждения СОЖ после интенсивного бега были выявлены не только у лошадей, но и у ездовых собак после завершения ими длительного (10–14 дневного) забега [32]. Степень поражения и частота появления повреждений СОЖ не зависели от пройденного расстояния [32]. Частота появления повреждений в желудке у собак после 12-дневного забега (в среднем 134 км/день) была такой же, как и после 9-дневного забега (в среднем 177 км/день). Однако у собак, которые бежали с большей скоростью и меньше отдыхали, повреждения СОЖ возникали чаще и степень повреждений была больше [32], что подтверждает роль интенсивной физической нагрузки в патогенезе язвенных повреждений СОЖ. Таким образом, на лошадях и собаках показаны только негативные эффекты бега.

Причиной повреждений СОЖ, индуцированных интенсивным бегом у лошадей и собак, мо-

жет быть ишемия ЖКТ, вызванная увеличением внутрибрюшинного давления, связанного с уменьшением кровотока в желудке и нарушением проницаемости эпителиального барьера и увеличением в плазме уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6), маркеров окислительного стресса (увеличение уровня малонового диальдегида) и снижением уровня антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатиона) и оксида азота, являющегося важным гастропротективным фактором [33]. Одной из причин язвообразования у лошадей может быть резкое увеличение кислотности (pH < 4) в желудке при увеличении интенсивности нагрузки, способствующее повреждению СОЖ при механическом сжатии желудка во время интенсивного бега [84].

Наиболее интенсивные исследования по изучению эффектов бега проводятся на крысах и мышах. Особый интерес представляют результаты, полученные с использованием модели “интенсивного” добровольного бега у крыс в колесе. Модель “интенсивного” добровольного бега у крыс зарекомендовала себя как одна из моделей ulcerогенеза, индуцировавшего повышенную двигательную активность в сочетании с пищевой депривацией (в отличие от традиционной модели добровольного бега в колесе, которая не предполагает ежедневное ограничение доступа к пище и связана с защитными эффектами бега на ЖКТ). Доступ к пище только в течение 1 ч/день сопровождается повышенной (чрезмерной) двигательной активностью в колесе, вызывающей на фоне потери веса образование повреждений СОЖ уже через 5–6 дней после начала эксперимента [59, 137].

Принудительный бег, с одной стороны, сам по себе, может вызывать поражение СОЖ, а, с другой стороны, — уменьшать чувствительность СОЖ к действию ulcerогенных стимулов (защитный эффект), при этом в качестве принудительного бега используют как бег в колесе, так и бег в тредбане. Интенсивный принудительный бег в колесе, индуцированный его вращением (12 об./мин) в течение 2 ч 45 мин (3 цикла по 45 мин с перерывом в 15 мин) приводил к образованию повреждений СОЖ в желудке у предварительно голодавших в течение ночи крыс [114]. В то же время принудительный бег в тредбане, предшествующий действию ulcerогенного стимула, оказывал защитный эффект. Так, принудительный бег в тредбане в течение 4 нед. с постепенно увеличивающейся скоростью и длительностью (от 10 м/мин в течение 25 мин до 15 м/мин в течение 36 мин) уменьшал чувствительность СОЖ к ulcerогенному действию “интенсивного” добровольного бега в колесе, то есть оказывал гастропротективный эффект [104]. Аналогично, принудительный бег в тредбане (1.6 км/ч, 1 ч/день, 5 дней в неделю) в течение 8 нед. уменьшал образование повреждений в желудке, вы-

званных ulcerогенным действием резерпина (6 мг/кг, подкожно) у предварительно голодавших крыс [69]. Данные о влиянии добровольного бега в колесе, отражающего естественную активность животного, на чувствительность СОЖ, как самого по себе, так в условиях действия ulcerогенного стимула отсутствуют.

Таким образом, немногочисленность имеющихся в настоящее время данных о влиянии бега на СОЖ свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

Мы исследовали и сравнили эффекты принудительного и добровольного бега на чувствительность СОЖ к действию ulcerогенных стимулов с использованием одних и тех же ulcerогенных моделей. В качестве ulcerогенных моделей использовали: индометациновую [43, 45, 55] и стрессорную [44]. Выбор данных моделей не случаен и определяется значимым вкладом данных ulcerогенных факторов в патогенез язвенной болезни у человека.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), включающие и индометацин (ИМ), широко используются в клинике в качестве анальгетического и противовоспалительного средства, однако при этом они оказывают побочное действие, в том числе ulcerогенное, на ЖКТ. Способность НСПВП вызывать геморрагические эрозии и язвы в ЖКТ хорошо документирована у человека [57, 88] и животных [20, 41, 45, 87, 125]. Частое использование спортсменами НСПВП для уменьшения боли и воспаления, вызванных интенсивной тренировкой или травмой, повышает у них риск язвообразования в ЖКТ [86, 128]. Последнее обстоятельство дополнительно “диктует” необходимость использования НСПВП в качестве ulcerогенных моделей для исследования влияния бега на ЖКТ. Экспериментальные данные о влиянии физической активности на чувствительность слизистой оболочки к действию ИМ отсутствуют.

Выбор стрессорной модели объясняется особой чувствительностью ЖКТ к действию стрессоров, в том числе, психосоциальных, роль которых особенно возросла в последнее время как факторов, вовлекающихся в патогенез заболеваний ЖКТ и, в том числе, у спортсменов [134]. Несмотря на то, что стрессорная модель ulcerогенеза (иммобилизация при холоде) у крыс является одной из наиболее распространенных, влияние бега на чувствительность СОЖ в этих условиях практически не исследовалось. Имеется лишь одно исследование, в котором не обнаружили влияния принудительного бега (4.8 км/ч, 1 ч/день, в течение 8 нед.) на эрозии слизистой оболочки желудка, индуцированные 4-х часовой иммобилизацией в сочетании с холодом (5°C) [127].

В связи с этим мы провели собственное исследование, результаты которого свидетельствуют о том, что бег в течение 5 дней, как добровольный (2 ч/день), так и умеренный принудительный (9 м/мин, 15 мин), уменьшает чувствительность СОЖ к ulcerогенному действию ИМ (35 мг/кг, подкожно), но усугубляет поражение СОЖ, вызванное ulcerогенным стрессором (3-х часовая иммобилизация при 10°C). Однократный интенсивный бег (15 м/мин, 30 мин) оказывал аналогичное действие на СОЖ: уменьшал площадь поражения СОЖ при действии ИМ и увеличивал ее при действии ulcerогенного стрессора [136].

Полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что бег может оказывать как гастропротективное, так и проulcerогенное действие на чувствительность СОЖ к ulcerогенным стимулам в зависимости от природы ulcerогенного стимула, а также интенсивности бега, его продолжительности и характера. Защитный эффект бега в условиях ulcerогенного действия ИМ позволяет предположить, что физическая активность может быть одним из факторов, уменьшающих побочное действие ИМ на ЖКТ. Как эффекты бега на СОЖ, так и механизмы этих эффектов исследованы недостаточно и требуют дополнительных исследований.

В следующем разделе будет рассмотрена роль глюкокортикоидных гормонов в реализации эффектов бега на ЖКТ.

РОЛЬ ГГАКС В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ БЕГА НА ЖКТ

Влияние бега на активность ГГАКС

Физические упражнения способны изменять активность ГГАКС, что проявляется в изменении уровня ее гормонов кортикостерона (у грызунов) или кортизола (у человека) и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови, а также изменении чувствительности надпочечников к действию АКТГ [19, 99]. Увеличение уровней глюкокортикоидных гормонов и АКТГ свидетельствует о том, что бег является естественным стрессором.

Однократный бег, как принудительный, так и добровольный, может вызывать увеличение уровня кортикостерона и АКТГ у крыс [27, 99, 136], что свидетельствует о его влиянии на организм в качестве стрессора. Несмотря на то, что оба вида бега активируют ГГАКС, принудительный бег является, по-видимому, более сильным физиологическим стрессором по сравнению с добровольным. Об этом, в том числе, свидетельствует различное влияние добровольного и принудительного бега на циркадные ритмы. Принудительный бег вызывает сдвиг циркадных ритмов у мышей [119], тогда как добровольный бег не оказывает на них влияния [39].

Влияние бега на активность ГГАКС проявляется только при определенной интенсивности, при которой, вероятно, организм воспринимает бег как нагрузку. Так, уровень кортикостерона не изменялся при беге с низкой интенсивностью (15 м/мин), однако увеличение скорости бега вдвое (30 м/мин) приводило к повышению уровня кортикостерона в плазме у мышей C57BL/6J [99]. Линейная зависимость между интенсивностью бега и активностью ГГАКС не проявляется после достижения максимально возможной интенсивности бега, поддерживающейся длительное время без накопления лактата в крови. Дальнейшее увеличение интенсивности бега выше этого уровня не приводило к повышению уровня кортикостерона и АКТГ у мышей [27].

В реализацию эффектов бега с высокой и низкой интенсивностью вовлекаются различные механизмы [101]. Бег с низкой интенсивностью активирует серотонинергические нейроны дорсального ядра шва, что приводит к уменьшению тревожности и депрессии [101]. Бег с высокой интенсивностью активирует нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯ), продуцирующие кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), и являющиеся центральным представителем ГГАКС [101]. Активация КРФ нейронов в ПВЯ формирует ответ организма на стресс посредством активации нижележащих звеньев ГГАКС. Так, увеличение концентрации АКТГ в плазме крови, вызванное принудительным бегом (25 м/мин в течение 60 мин) сопровождалось активацией КРФ нейронов, чего не наблюдалось при беге с более низкой интенсивностью [62, 101]. Однако продолжение ежедневных тренировок в течение 4 недель с теми же параметрами бега приводило к снижению уровня иРНК КРФ в ПВЯ и уровня АКТГ в плазме [62, 74, 101]. Эти данные свидетельствуют о том, что бег с высокой интенсивностью является стрессором, вызывающим активацию гормональной оси ГГАКС, в том числе и на гипоталамическом уровне, и, что возможно, адаптацию к бегу.

Организм способен адаптироваться к регулярному бегу, даже если его интенсивность относительно высока, что может оказывать положительное влияние на организм путем изменения активности ГГАКС. Так, у спортсменов при забеге на 25 и 50 км наблюдалось повышение уровня кортизола, однако увеличение дистанции (100 км) приводило к его постепенному, по мере приближения к финишу, снижению [35], что, возможно, является проявлением адаптации, необходимой для улучшения работоспособности бегуна и успешного завершения сверхмарафона.

Развитие адаптации после ежедневного повторяющегося бега, как добровольного, так и принудительного, зависит от его продолжительности.

Так, уменьшение уровня кортикостерона, свидетельствующее о развитии адаптации, наблюдалось лишь после ежедневного повторяющегося бега в течение 6 или 8 нед. [22, 24, 120], тогда как добровольный или принудительный бег в течение более короткого периода (2–3 нед.), наоборот, вызывал повышение уровня АКТГ и кортикостерона у крыс [24, 89].

Важным последствием влияния бега на ГГАС является его способность изменять чувствительность системы к действию других стрессоров. Развитие адаптации, вызванной длительным бегом, изменяло параметры стрессорного ответа ГГАС на иммобилизацию [64]. Так, у мышей, которые после 4-х недельного добровольного бега в колесе подвергались иммобилизации (30 мин), пик уровня кортикостерона в крови в ответ на действие стрессора достигался гораздо быстрее, чем у контрольных мышей, и также быстро возвращался к базальному уровню после прекращения стрессорного воздействия, хотя сами уровни кортикостерона по максимальной величине не различались у обеих групп [64]. Эти данные позволяют предположить, что бег обеспечивает не только более быструю реакцию ГГАС на действие стрессора, но и, возможно, может ускорять запуск механизмов отрицательной обратной связи, о чем свидетельствует быстрое возвращение стресс-индуцированного уровня кортикостерона к базальному уровню у бегавших предварительно мышей, то есть бег повышает реактивность ГГАС.

Влияние бега на чувствительность ГГАС к действию других стрессоров, предъявляемых после бега, зависит от характера и “силы” этого стрессора. У крыс, бегавших предварительно в колесе в течение 6 нед., наблюдалось уменьшение чувствительности ГГАС (уменьшение уровня кортикостерона и АКТГ) к последующему действию слабых стрессоров, таких как внутрибрюшинное введение физиологического раствора, новизна, шум. Однако, ни добровольный, ни принудительный бег не уменьшали чувствительность ГГАС к действию сильных стрессоров, таких как запах хищника или иммобилизация [23, 24, 70, 133], более того, добровольный бег мог ее даже усилить [22, 39].

Уменьшение чувствительности ГГАС после бега к слабым стрессорам, возможно, способствует выделению “из шума” более значимых, потенциально опасных для организма воздействий (стрессоров), что существенно повышает его адаптационные возможности. О важности этого адаптационного эффекта бега свидетельствует тот факт, что вызванное добровольным бегом снижение активности ГГАС в ответ на действие стрессоров низкой интенсивности может сохраняться некоторое время и после прекращения бега [22].

Бег может ускорять адаптацию к последующему действию хронического стрессора. У бегавших в колесе крыс наблюдался меньший уровень кортикостерона в ответ на действие шума, который ежедневно предъявляли в течение 11 нед. (30 мин/день) после завершения периода 6-и недельного добровольного бега, по сравнению с контрольными, не бегавшими крысами. Эти данные подтверждают, что привыкание (адаптация) к действию хронического стрессора после бега происходит быстрее [120].

Таким образом, бег является естественным стрессором, активирующим ГГАС. Способность бега модулировать активность ГГАС в зависимости от природы и интенсивности действующего стрессора имеет важное значение с точки зрения понимания эффектов бега на различные системы и органы, и прежде всего на ЖКТ.

Вклад глюкокортикоидных гормонов в эффекты бега на желудочно-кишечный тракт

Результаты наших многолетних исследований свидетельствуют о том, что глюкокортикоидные гормоны (гормоны конечного звена ГГАС), продуцирующиеся в ответ на действие стрессора, являются важными гастропротективными факторами [44, 47, 52, 53, 55]. Ингибирование стрессорной продукции глюкокортикоидных гормонов разными методами, в том числе и с помощью введения ингибитора синтеза данных гормонов метирапона, или устранение действия глюкокортикоидов с помощью введения антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU 38486 усугубляет поражение СОЖ. Предшествующее действие слабого стрессора, вызывающее увеличение уровня кортикостерона в плазме, уменьшает чувствительность СОЖ к действию ulcerогенного стимула за счет действия кортикостерона [42, 48, 135]. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды, продуцирующиеся при стрессе, действительно оказывают гастропротективное, а не ulcerогенное, как традиционно считалось долгое время. Поскольку бег является стрессором, активирующим ГГАС, то можно предположить, что глюкокортикоидные гормоны вовлекаются в реализацию защитного действия бега на СОЖ. Важным аргументом для данного предположения является общность механизмов, лежащих в основе гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов и защитного действия бега на ЖКТ. Гастропротективное действие глюкокортикоидов реализуется за счет поддержания локальных защитных факторов СОЖ (кровоток в слизистой оболочке и образование слизи), и за счет “затушевывания” патогенетических факторов (увеличенная моторика желудка и проницаемость микрососудов) [47, 51, 55]. Защитное действие бега на ЖКТ, как правило

[29, 108], опосредуется его влиянием на те же факторы, что и действие глюкокортикоидных гормонов, что также свидетельствует в пользу их участия в защитных механизмах бега на ЖКТ.

Гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов связано с поддержанием общего гомеостаза организма, и в том числе поддержанием уровня глюкозы в крови и системного артериального давления [54]. Действие бега нормализует уровень глюкозы и сердечно-сосудистые показатели [7, 95]. Глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, вовлекаются в реализацию стресс-вызванной анальгезии, развитие которой является одним из проявлений стрессорной реакции [40]. Бег вызывает анальгетический эффект (снижение болевой чувствительности) у животных и человека [1, 111, 136]. Приведенные данные также подтверждают предположение о том, что в реализацию защитного действия бега вовлекаются общие механизмы, один из которых может быть связан с глюкокортикоидными гормонами, продуцируемыми при беге. Однако данные, подтверждающие или опровергающие это предположение, в литературе отсутствуют.

Лишь в одной работе [114] с применением адреналэктомии была исследована роль глюкокортикоидных гормонов в язвообразовании в желудке, индуцированном принудительным бегом в колесе [114]. При этом не было обнаружено различий между поражением СОЖ у адреналэктомизированных крыс и контрольных животных. Автор заключил, что патогенез язвообразования в желудке в данной модели остается неясным и требует дальнейшего изучения [114].

В нашем исследовании [136] мы обнаружили обратную корреляцию ($r = -0.5872$, $p = 0.013$) между уровнями кортикостерона и площадью поражения желудка, вызванного ulcerогенным действием стрессора (3-х часовая иммобилизация при 10°C), свидетельствующую о том, что уменьшение площади поражения СОЖ (гастропротективный эффект), вызванное бегом, может быть связано с повышенным уровнем кортикостерона в плазме, тогда как низкий уровень кортикостерона, наоборот, может способствовать увеличению чувствительности СОЖ к действию ulcerогенного стимула. Для проверки этого предположения мы исследовали вклад глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного эффекта однократного принудительного бега (15 м/мин, 30 мин) с помощью введения ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона [46]. Принудительный бег, предшествующий действию ulcerогенного стимула (введение ИМ, 35 мг/кг), вызывал увеличение уровня кортикостерона, свидетельствующее о стрессорной активности ГГКС, и уменьшал площадь поражения

СОЖ, вызванное действием ИМ (гастропротективный эффект). Введение метирапона уменьшало уровень кортикостерона в плазме, вызванный бегом, и устраняло гастропротективное действие принудительного бега. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при беге, могут вовлекаться в реализацию его гастропротективного эффекта при ulcerогенном действии ИМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бег (ходьба) является естественной физической активностью для человека и животных, которая чрезвычайно важна для поддержания нормального функционирования организма. Яркой иллюстрацией необходимости физической активности для поддержания здоровья являются данные, полученные на крысах, селективированных по способности бегать в тредбане на основании пройденного ими расстояния (36 поколений). Оказалось, что у потомства, полученного от плохо бегающих в тредбане крыс, увеличивается риск метаболического синдрома, онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера, повышается чувствительность к инфекциям и уменьшается продолжительность жизни по сравнению с хорошими бегунами [76]. Регулярный бег повышает устойчивость ЖКТ к действию повреждающих факторов, что наглядно демонстрируют эксперименты на животных с использованием модели добровольного бега в колесе, отражающей естественную индивидуальную активность животного.

Защитное действие бега на ЖКТ зависит от его интенсивности и природы последующего ulcerогенного стимула. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что бег, предшествующий введению ИМ в ulcerогенной дозе, уменьшает патологическое действие ИМ на СОЖ [136]. Следовательно, умеренная физическая активность при приеме НСПВП может рассматриваться в качестве перспективного подхода для уменьшения побочного действия данных препаратов на ЖКТ. В то же время бег может усугублять ulcerогенное действие сильных стрессоров на ЖКТ. Особенно опасным является сочетание интенсивного бега, даже однократного, с действием сильных психологических стрессоров, поскольку это приводит к повышению чувствительности слизистой оболочки ЖКТ к действию повреждающих факторов. Подобная ситуация может быть причиной язвообразования у спортсменов, испытывающих во время соревнований не только интенсивную физическую нагрузку, но и сильный психологический стресс.

Защитный эффект бега может быть обусловлен его действием в качестве естественного фи-

зиологического стрессора, активирующего ГГКС, о чем свидетельствует увеличение продукции гормонов данной системы при беге. Защитное действие бега (как физиологического стрессора) обеспечивается механизмами, вовлекающими глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при беге, которые, как мы показали ранее, являются важными гастропротективными факторами [41, 43, 44, 47, 48]. Компенсаторная защитная роль глюкокортикоидных гормонов проявляется в условиях ингибирования других гастропротективных факторов [2] и особенно важна в условиях дефицита продукции простагландинов, индуцированного действием НСПВП [49, 50]. Вовлечение глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект бега в условиях ulcerогенного действия ИМ подтверждает это [46]. Изучение механизмов, лежащих в основе гастропротективного действия бега, и особенно вклада в эти механизмы глюкокортикоидных гормонов, является важной задачей для наших дальнейших исследований.

Исследование поддержано грантом РФФ № 19-15-00430.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филаретова Л.П., Ярушкина Н.И. Капсаицин-чувствительные нейроны: роль в гастропротекции и регуляции болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50. № 1. С. 3–16.
2. Ярушкина Н.И., Филаретова Л.П. Пре- и посткондиционирующее влияние добровольного и принудительного бега на болевую чувствительность // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51. № 4. С. 1–11.
3. Aldars-García L., Marin A.C., Chaparro M. et al. The interplay between immune system and microbiota in inflammatory bowel disease: A narrative review // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 6. P. 3076.
4. Allen J.M., Miller M.E.B., Pence B.D. et al. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J Mice // J. Appl. Physiol. 2015. V. 118. № 8. P. 1059–1066.
5. Allen J.M., Mailing L.J., Cohrs J. et al. Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically-induced colitis in gnotobiotic mice // Gut. Microbes. 2018. V. 9. № 2. P. 115–130.
6. Amaral L.S. de B., Souza C.S., Volpini R.A. et al. Previous exercise training reduces markers of renal oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic female rats // J. Diabetes Res. 2018.
7. Archer A.E., Schulze A.T. Von., Geiger P.C. Exercise, heat shock proteins and insulin resistance // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2018. V. 373. № 1738. 20160529.
8. Arhire L.I., Mihalache L., Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome // Front. Endocrinol. 2019. V. 10. P. 524.
9. Banse H.E., Andrews F.M. Equine glandular gastric disease: prevalence, impact and management strategies // Vet. Med. 2019. V. 10. P. 69–76.
10. Basso J.C., Suzuki W.A. The Effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical pathways: a review // Brain. Plast. 2017. V. 2. № 2. P. 127–152.
11. Bi J., Zhang J., Ren Y. et al. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin $\alpha V \beta 5$ receptor // J. Cell. Mol. Med. 2020. V. 24. № 1. P. 996–1009.
12. Bilski J., Brzozowski B., Mazur-Bialy A. et al. The role of physical exercise in inflammatory bowel disease // BioMed. Res. Int. 2014. V. 2014. 429031.
13. Bilski J., Mazur-Bialy A., Brzozowski B. et al. Moderate exercise training attenuates the severity of experimental rodent colitis: The importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles // Mediators. Inflamm. 2015. V. 2015. 605071.
14. Bilski J., Mazur-Bialy A., Magierowski M. et al. Exploiting Significance of Physical Exercise in Prevention of Gastrointestinal Disorders // Curr. Pharm. Des. 2018. V. 24. № 18. P. 1916–1925.
15. Bilski J., Mazur-Bialy A.I., Surmiak M. et al. Effect of acute sprint exercise on myokines and food intake hormones in young healthy men // Intern. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 22. P. 1–16.
16. Bilski J., Mazur-Bialy A.I., Wierdak M., Brzozowski T. The impact of physical activity and nutrition on inflammatory bowel disease: the potential role of cross talk between adipose tissue and skeletal muscle // J. Physiol. Pharmacol. 2013. V. 64. № 2. P. 143–155.
17. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al. Effect of forced physical activity on the severity of experimental colitis in normal weight and obese mice. Involvement of oxidative stress and proinflammatory biomarkers // Nutrients. 2019. V. 11. № 5. P. 1127.
18. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases // Biomolecules. 2019. V. 9. № 12. P. 780.
19. Bonato M., La Torre A., Saresella M. et al. Salivary cortisol concentration after high-intensity interval exercise: Time of day and chronotype effect // Chronobiol. Int. 2017. V. 34. № 6. P. 698–707.
20. Brzozowski T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced experimental gastropathy: is gastric acid the major trigger? // Clin. Exp. Pharmacol. 2010. V. 37. № 7. P. 651–653.
21. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review // JAMA. 2021. V. 325. № 9. P. 865–877.
22. Campbell J.E., Rakhshani N., Fediuc S. et al. Voluntary wheel running initially increases adrenal sensitivity to adrenocorticotropic hormone, which is attenuated with long-term training // J. Appl. Physiol. 2009. V. 106. № 1. P. 66–72.
23. Campeau S., Nyhuis T. J., Sasse S. K. et al. Hypothalamic pituitary adrenal axis responses to low-intensity stressors are reduced after voluntary wheel running in

- rats // *J. Neuroendocrinol.* 2010. V. 22. № 8. P. 872–888.
24. *Chennaoui M., Merino D.G., Lesage J. et al.* Effects of moderate and intensive training on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats // *Acta. Physiol. Scand.* 2002. V. 175. № 2. P. 113–121.
 25. *Cheng Y., Macera C.A., Davis D.R., Blair S.N.* Does physical activity reduce the risk of developing peptic ulcers? // *Br. J. Sports Med.* 2000. V. 34. № 2. P. 116–121.
 26. *Choi S.C., Choi S.J., Kim J.A. et al.* The role of gastro-intestinal endoscopy in long-distance runners with gastrointestinal symptoms // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* V. 13. № 9. P. 1089–1094.
 27. *Contartzeze R.V.L., Machado F.De B., Gobatto C.A. et al.* Stress biomarkers in rats submitted to swimming and treadmill running exercises // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2008. V. 151. № 3. P. 415–422.
 28. *Cook M.D., Martin S.A., Williams C. et al.* Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis // *Brain. Behav. Immun.* 2013. V. 33. P. 46–56.
 29. *Costa R.J.S., Snipe R.M.J., Kitic P.R. et al.* Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome—implications for health and intestinal disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. V. 46. № 3. P. 246–265
 30. *Crowley E.K., Nolan Y.M., Sullivan A.M.* Neuroprotective effects of voluntary running on cognitive dysfunction in an α -synuclein rat model of Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* 2018. V. 65. P. 60–68.
 31. *Danielak A., Wojcik D., Mazur-Bialy A. et al.* Intestinal alkaline phosphatase combined with voluntary physical activity alleviates experimental colitis in obese mice. Involvement of oxidative stress, myokines, adipokines and proinflammatory biomarkers // *Antioxidants.* 2021. V. 10. № 2. P. 240.
 32. *Davis M., Willard M., Williamson K. et al.* Temporal relationship between gastrointestinal protein loss, gastric ulceration or erosion, and strenuous exercise in racing Alaskan sled dogs // *J. Vet. Intern. Med.* 2006. V. 20. № 4. P. 835–839.
 33. *Davis M.S., Williamson K.K.* Gastritis and gastric ulcers in working dogs // *Front. Vet. Sci.* 2016. V. 3. P. 30.
 34. *Davis S.P., Crane P.B., Bolin L.P. et al.* An integrative review of physical activity in adults with inflammatory bowel disease // *Intest. Res.* 2021. <https://doi.org/10.5217/ir.2020.00049>
 35. *Deneen W.P., Jones A.B.* Cortisol and Alpha-amylase changes during an Ultra-Running Event // *Int. Exerc. Sci.* 2017. V. 10. № 4. P. 531–540.
 36. *Eckert K.G., Abbasi-Neureither I., Köppel M. et al.* Structured physical activity interventions as a complementary therapy for patients with inflammatory bowel disease — A scoping review and practical implications // *BMC. Gastroenterol.* 2019. V. 19. № 1. P. 115.
 37. *Eichele D.D., Kharbanda K.K.* Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis // *World. J. Gastroenterol.* 2017. V. 23. № 33. P. 6016–6029.
 38. *Estaki M., Morck D.W., Ghosh S. et al.* Physical activity shapes the Intestinal microbiome and immunity of healthy mice but has no protective effects against colitis in MUC2 –/– Mice // *mSystems.* 2020. V. 5. № 5. e00515-20.
 39. *Fediuc S., Campbell J.E., Riddell M.C.* Effect of voluntary wheel running on circadian corticosterone release and on HPA axis responsiveness to restraint stress in Sprague-Dawley rats // *J. Appl. Physiol.* 2006. V. 100. № 6. P. 1867–1875.
 40. *Filaretov A.A., Bogdanov A.I., Yarushkina N.I.* Stress-induced analgesia. The role of hormones produced by the hypophyseal-adrenocortical system // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1996. V. 26. № 6. P. 572–578
 41. *Filaretova L.* Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy // *Curr. Pharm. Des.* 2013. V. 19. № 1. P. 29–33.
 42. *Filaretova L.* Gastroprotective Effect of Stress Preconditioning: Involvement of Glucocorticoids // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. № 27. P. 3923–3927.
 43. *Filaretova L., Bagaeva T., Makara G.B.* Aggravation of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy by glucocorticoid deficiency or blockade of glucocorticoid receptors in rats // *Life. Sci.* 2002. V. 71. № 21. P. 2457–2468.
 44. *Filaretova L.P., Filaretov A.A., Makara G.B.* Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 6. P. G1024-1030.
 45. *Filaretova L.P., Bagaeva T.R., Morozova O. Y. et al.* The healing of NSAID-induced gastric lesion may be followed by small intestinal and cardiovascular side effects // *J. Physiol. Pharmacol.* 2011. V. 62. № 6. P. 619–625.
 46. *Filaretova L., Komkova O., Yarushkina N.* Glucocorticoids are involved in the gastroprotective effect of forced treadmill running on indomethacin-induced gastric injury in rats // *FASEB J.* 2021. V. 35. Suppl 1. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2021.35.S1.00322>
 47. *Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N.* Physiological and pharmacological effects of glucocorticoids on the gastrointestinal tract // *Curr. Pharm. Des.* 2020. V. 26. № 25. P. 2962–2970.
 48. *Filaretova L.P., Bagaeva T.T., Amagase K. et al.* Contribution of glucocorticoids to protective influence of preconditioning mild stress against stress-induced gastric erosions // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. V. 1148. P. 209–212.
 49. *Filaretova L., Bagaeva T., Podvigina T. et al.* Various ulcerogenic stimuli are potentiated by glucocorticoid deficiency in rats // *J. Physiol. Paris.* 2001. V. 95. № 1–6. P. 59–65.
 50. *Filaretova L., Bobryshev P., Bagaeva T. et al.* Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-

- sensitive sensory neurons // *Inflammopharmacology*. 2007. V. 15. № 4. P. 146–153.
51. *Filaretova L., Maltcev N., Bogdanov A. et al.* Role of gastric microcirculation in the gastroprotection by glucocorticoids released during water-restraint stress in rats // *Chinese J. Physiol.* 1999. V. 42. № 3. P. 145–152.
 52. *Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T. et al.* From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action // *Curr. Pharm. Des.* 2014. V. 20. № 7. P. 1045–1050.
 53. *Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bagaeva T.R. et al.* Mechanisms underlying the gastroprotective action of glucocorticoids released in response to ulcerogenic stress factors // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004. V. 1018. P. 288–292.
 54. *Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bobryshev P.Y. et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: the hidden gold in gastric mucosal homeostasis // *Inflammopharmacology*. 2006. V. 14. № 5–6. P. 207–213.
 55. *Filaretova L., Tanaka A., Miyazawa T. et al.* Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric injury in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002. V. 283. № 5. P. 1082–1089.
 56. *Flori L., Testai L., Calderone V.* The “irisin system”: From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives // *Life. Sci.* 2021. V. 267. 118954.
 57. *García-Rayado G., Navarro M., Lanás A.* NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2018. V. 11. № 10. P. 1031–1043.
 58. *Ghalandari-Shamami M., Nourizade S., Yousefi B. et al.* Beneficial effects of physical activity and crocin against adolescents stress induced anxiety or depressive-like symptoms and dendritic morphology remodeling in prefrontal cortex in adult male rats // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. № 4. P. 917–929.
 59. *Glavin G.B.* Adaptation effects on activity-stress ulcers in rats // *Pavlov. J. Biol. Sci.* 1982. V. 17. № 1. P. 42–44
 60. *Hall D.M., Buettner G. R., Oberley L.W. et al.* Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 2. P. 522–523.
 61. *Hammond C.J., Mason D.K., Watkins K.L.* Gastric ulceration in mature thoroughbred horses // *Equine. Vet J.* 1986. V. 18. № 4. P. 284–287.
 62. *Hand G.A., Hewitt C.B., Fulk L.J. et al.* Differential release of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the amygdala during different types of stressors // *Brain. Res.* 2002. V. 949. № 1–2. P. 122–130.
 63. *Hanning N., Edwinston A.L., Ceuleers H. et al.* Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021. V. 14. 1756284821993586.
 64. *Hare B.D., Beierle J.A., Toufexis D.J. et al.* Exercise-associated changes in the corticosterone response to acute restraint stress: evidence for increased adrenal sensitivity and reduced corticosterone response duration // *Neuropsychopharmacology*. 2014. V. 39. № 5. P. 1262–1269.
 65. *Hoffman-Goetz L., Pervaiz N., Packer N. et al.* Free-wheel training decreases pro- and increases anti-inflammatory cytokine expression in mouse intestinal lymphocytes // *Brain. Behav. Immun.* 2010. V. 24. № 7. P. 1105–1115.
 66. *Holik D., Včev A., Milostić-Srb A. et al.* The effect of daily physical activity on the activity of inflammatory bowel diseases in therapy-free patients // *Acta. Clin. Croat.* 2019. V. 58. № 2. P. 202–212.
 67. *Holland A.M., Hyatt H.W., Smuder A.J. et al.* Influence of endurance exercise training on antioxidant enzymes, tight junction proteins, and inflammatory markers in the rat ileum // *BMC. Res. Notes.* 2015. V. 8. P. 514.
 68. *Hoydal M.A., Wisløff U., Kemi O.J. et al.* Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007. V. 14. № 6. P. 753–760.
 69. *Johnson T.H., Tharp G.D.* The effect of chronic exercise on reserpine-induced gastric ulceration in rats // *Med. Sci. Sports.* 1974. V. 6. № 3. P. 188–190.
 70. *Kant J.G., Eggleston T., Landman-Roberts L. et al.* Habituation to repeated stress is stressor specific // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1985. V. 22. № 4. P. 631–634.
 71. *Karaskova E., Velganova M., Geryk M. et al.* Role of adipose tissue in inflammatory bowel disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 8. P. 4226.
 72. *Karhu E., Forsgård R.A., Alanko L. et al.* Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017. V. 117. № 12. P. 2519–2526.
 73. *Kasimay Ö. Güzel E., Gemici A. et al.* Colitis-induced oxidative damage of the colon and skeletal muscle is ameliorated by regular exercise in rats: The anxiolytic role of exercise // *Exp. Physiol.* 2006. V. 91. № 5. P. 897–906.
 74. *Kawashima H., Saito T., Yoshizato H. et al.* Endurance treadmill training in rats alters CRH activity in the hypothalamic paraventricular nucleus at rest and during acute running according to its period // *Life. Sci.* 2004. V. 76. № 7. P. 763–774.
 75. *Klare P., Nigg J., Nold J. et al.* The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A prospective randomized controlled trial // *Digestion.* 2015. V. 91. № 3. P. 239–247.
 76. *Koch L.G., Britton S.L.* Theoretical and biological evaluation of the link between low exercise capacity and disease risk // *Cold. Spring. Harb. Perspec. Med.* 2018. V. 8. № 1. a029868
 77. *Kozlovskaja M., Vlahovich N., Rathbone E. et al.* A profile of health, lifestyle and training habits of 4720 Australian recreational runners-The case for promoting running for health benefits // *Health. Promot. J. Austr.* 2019. V. 30. № 2. P. 172–179.

78. Lambert G.P. Role of gastrointestinal permeability in exertional heatstroke // *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2004. V. 32. № 4. P. 185–190.
79. Lamers C.R., de Roos N.M., Koppelman L.J.M. et al. Patient experiences with the role of physical activity in inflammatory bowel disease: results from a survey and interviews // *BMC. Gastroenterol.* 2021. V. 21. № 1. P. 172.
80. Lavie C.J., Ozemek C., Carbone S. et al. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health // *Circ. Res.* 2019. V. 124. № 5. P. 799–815.
81. Lee D.C., Brellenthin A.G., Thompson P.D. et al. Running as a key lifestyle medicine for longevity // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2017. V. 60. № 1. P. 45–55.
82. Li H., Wang F., Yang M. et al. The effect of irisin as a metabolic regulator and its therapeutic potential for obesity // *Int. J. Endocrinol.* 2021. V. 2021. 6572342.
83. Lin T.W., Tsai S.F., Kuo Y.M. Physical exercise enhances neuroplasticity and delays Alzheimer's disease // *Brain. Plast.* 2018. V. 4. № 1. P. 95–110.
84. Lorenzo-Figueras M., Merritt A.M. Effects of exercise on gastric volume and pH in the proximal portion of the stomach of horses // *Am. J. Vet. Res.* 2002. V. 63. № 11. P. 1481–1487.
85. Ludlow A.T., Gratidão L., Ludlow L.W. et al. Acute exercise activates p38 MAPK and increases the expression of telomere-protective genes in cardiac muscle // *Exp. Physiol.* 2017. V. 102. № 4. P. 397–410.
86. Lundberg T.R., Howatson G. Analgesic and anti-inflammatory drugs in sports: Implications for exercise performance and training adaptations // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2018. V. 28. № 11. P. 2252–2262.
87. Mabry K., Hill T., Tolbert M. K. Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *J. Vet. Intern. Med.* 2021. V. 35. № 2. P. 853–859.
88. Mahesh G., Kumar K.A., Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: Should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? // *J. Inflamm. Res.* 2021. V. 14. P. 253–263.
89. Makatsori A., Duncko R., Schwendt M. et al. Voluntary wheel running modulates glutamate receptor subunit gene expression and stress hormone release in Lewis rats // *Psychoneuroendocrinology.* 2003. V. 28. № 5. P. 702–714.
90. Manotheepan R., Danielsen T.K., Sadredini M. et al. Exercise training prevents ventricular tachycardia in CPVT1 due to reduced CaMKII-dependent arrhythmogenic Ca²⁺ release // *Cardiovasc. Res.* 2016. V. 111. № 3. P. 295–306.
91. Manzanares G., Brito-Da-Silva G., Gandra P.G. Voluntary wheel running: patterns and physiological effects in mice // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2019. V. 52. № 1. e7830.
92. Mazur-Bialy A.I., Bilski J., Pochec E., Brzozowski T. New insight into the direct anti-inflammatory activity of a myokine irisin against proinflammatory activation of adipocytes. Implication for exercise in obesity // *J. Physiol. Pharmacol.* 2017. V. 68. № 2. P. 243–251.
93. Mizoguchi E., Subramaniam R., Okada T., Mizoguchi A. A Review of selected IBD biomarkers: from animal models to bedside // *Diagnostics.* 2021. V. 11. № 2. P. 207.
94. Murray M.J., Schusser G.F., Pipers F.S., Gross S.J. Factors associated with gastric lesions in Thoroughbred racehorses // *Equine Vet. J.* 1996. V. 28. № 5. P. 368–374.
95. Nakamoto I., Ishihara A. Effects of voluntary running exercise on skeletal muscle properties in nonobese rats with type 2 diabetes // *Physiol. Res.* 2020. V. 69. № 1. P. 73–84.
96. Ng V., Millard W., Lebrun C., Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease // *Clin. J. Sport Med.* 2007. V. 17. № 5. P. 384–388.
97. Nieto J.E., Snyder J.R., Vattistas N.J., Jones J.H. Effect of gastric ulceration on physiologic responses to exercise in horses // *Amer. J. Vet. Res.* 2009. V. 70. № 6. P. 787–795.
98. Nilsson M.I., Bourgeois J.M., Nederveen J.P. et al. Life-long aerobic exercise protects against inflammaging and cancer // *PLoS One.* 2019. V. 14. № 1. P. 1–25.
99. Okamoto M., Yamamura Y., Liu Y.Fz., Min-Chul L. et al. Hormetic effects by exercise on hippocampal neurogenesis with glucocorticoid signaling // *Brain Plasticity.* 2016. V. 1. № 1. P. 149–158.
100. Oliveira E.P. De, Burini R.C. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. V. 12. № 5. P. 533–538.
101. Otsuka T., Nishii A., Amemiya S. et al. Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety- and depressive-like behaviors in rats // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 298(Pt B). P. 44–51.
102. Packer N., Hoffman-Goetz L. Exercise training reduces inflammatory mediators in the intestinal tract of healthy older adult mice // *Can. J. Aging.* 2012. V. 31. № 2. P. 161–171.
103. Pahor M., Guralnik J.M., Salive M.E. et al. Physical activity and risk of severe gastrointestinal hemorrhage in older persons // *JAMA.* 1994. V. 272. № 8. P. 595–599.
104. Paré W.P., Schimmel G.T. Stress ulcer in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Physiol. Behav.* 1986. V. 36. № 4. P. 699–705.
105. Patterson R., McNamara E., Tainio M. et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis // *Eur. J. Epidemiol.* 2018. V. 33. № 9. P. 811–829.
106. Pedersen S.K., Cribb A.E., Windeyer M.C. et al. Risk factors for equine glandular and squamous gastric disease in show jumping Warmbloods // *Equine Vet. J.* 2018. V. 50. № 6. P. 747–751.
107. Pedisic Z., Shrestha N., Kovalchik S. et al. Is running associated with a lower risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and is the more the better? A systematic review and meta-analysis // 2020. V. 54. № 15. P. 898–905.

108. *Peters H.P.F., Bos M., Seebregts L., Akkermans L.M. et al.* Gastrointestinal symptoms in long-distance runners, cyclists, and triathletes: Prevalence, medication, and etiology // *Amer. J. Gastroenterol.* 1999. V. 94. № 6. P. 1570–1581.
109. *Peters H.P.F., De Vries W.R., Vanberge-Henegouwen G.P., Akkermans L.M.* Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract // *Gut.* 2001. V. 48. № 3. P. 435–439.
110. *Pitcher M.H., Tarum F., Rauf I.Z., Low L.A., Bushnell C.* Modest amounts of voluntary exercise reduce pain- and stress-related outcomes in a rat model of persistent hind limb inflammation // *J. Pain.* 2017. V. 18. № 6. P. 687–701.
111. *Pitcher M.H.* The impact of exercise in rodent models of chronic pain // *Curr. Osteopor. Rep.* 2018. V. 16. № 4. P. 344–359.
112. *Png C.W., Lindén S.K., Gilshenan K.S., Zoetendal E.G. et al.* Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria // *Amer. J. Gastroenterol.* 2010. V. 105. № 11. P. 2420–2428.
113. *Rasmussen N.F., Bech B.H., Rubin K.H., Andersen V.* Associations between participation in, intensity of, and time spent on leisure time physical activity and risk of inflammatory bowel disease among older adults (PA-IBD): a prospective cohort study // *BMC Public Health.* 2021. V. 21. № 1. P. 634.
114. *Robert A., Northam J.I., Nezamis J.E., Phillips J.P.* Exertion ulcers in the rat // *Amer. J. Dig. Dis.* 1970. V. 15. № 5. P. 497–507.
115. *Rosenstock S., Jørgensen T., Bonnevie O., Andersen L.* Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults // *Gut.* 2003. V. 52. № 2. P. 186–193.
116. *Rozich J.J., Holmer A., Singh S.* Effect of lifestyle factors on outcomes in patients with inflammatory bowel diseases // *Amer. J. Gastroenterol.* 2020. V. 115. № 6. P. 832–840.
117. *Sandra M. Barbalho, Prado Neto E.V., De Alvares Goulart R. et al.* Myokines: a descriptive review // *J. Sports Med. Phys. Fitnes.* 2020. V. 60. № 12. P. 1583–1590.
118. *Sasaki-Hamada S., Ito K., Oka J.I.* Neuronal Fos-like immunoreactivity associated with dexamethasone-induced hypertension in rats and effects of glucagon-like peptide-2 // *Life Sci.* 2013. V. 93. № 23. P. 889–896.
119. *Sasaki H., Hattori Y., Ikeda Y. et al.* Forced rather than voluntary exercise entrains peripheral clocks via a corticosterone/noradrenaline increase in PER2::LUC mice // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 27607.
120. *Sasse S.K., Greenwood B.N., Masini C.V. et al.* Chronic voluntary wheel running facilitates corticosterone response habituation to repeated audiogenic stress exposure in male rats // *Stress.* 2008. V. 11. № 6. P. 425–437.
121. *Shepherd R.J.* Peptic ulcer and exercise // *Sports Med.* 2017. V. 47. № 1. P. 33–40.
122. *Ter Steege R.W.F., Palen J. Van Der, Kolkman J.J.* Prevalence of gastrointestinal complaints in runners competing in a long-distance run: An internet-based observational study in 1281 subjects // *Scand. J. Gastroenterol.* 2008. V. 43. № 12. P. 1477–1482.
123. *Sykes B.W., Bowen M., Habershon-Butcher J.L. et al.* Management factors and clinical implications of glandular and squamous gastric disease in horses // *J. Vet. Intern. Med.* 2019. V. 33. № 1. P. 233–240.
124. *Szalai Z., Szász A, Nagy I. et al.* Anti-inflammatory effect of recreational exercise in TNBS-Induced colitis in rats: Role of NOS/HO/MPO system // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014. V. 2014. P. 925981.
125. *Takeuchi K.* Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility // *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. № 18. P. 2147–2160.
126. *Tamzali Y., Marguet C., Priymenko N., Lyazrhi F.* Prevalence of gastric ulcer syndrome in high-level endurance horses // *Equine Vet. J.* 2011. V. 43. № 2. P. 141–144.
127. *Tharp G.D., Jackson J.L.* The effect of exercise training on restraint ulcers in rats // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1974. V. 33. № 4. P. 285–292.
128. *Thorpe R., Blockman M., Burgess T.* Analgesic practices and predictors of use in South Africa-based runners // *S. Afr. Med. J.* 2021. V. 111. № 4. P. 321–326.
129. *Valatas V., Vakas M., Kolios G.* The value of experimental models of colitis in predicting efficacy of biological therapies for inflammatory bowel diseases // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. V. 305. № 11. P. G763–785.
130. *Velde A.A., Verstege M.I., Hommes D.W.* Critical appraisal of the current practice in murine TNBS-induced colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* 2006. V. 12. № 10. P. 995–999.
131. *Victoria Birlutiu, Boicean L.C.* Serum leptin level as a diagnostic and prognostic marker in infectious diseases and sepsis: A comprehensive literature review // *Medicine.* 2021. V. 100. № 17. P. e25720.
132. *Vivar C., van Praag H.* Running changes the brain: The long and t of it // *Physiology.* 2017. V. 32. № 6. P. 410–424.
133. *White-Welkley J.E., Bunnell B.N., Mougey E.H. et al.* Treadmill exercise training and estradiol differentially modulate hypothalamic-pituitary-adrenal cortical responses to acute running and immobilization // *Physiol. Behav.* 1995. V. 57. № 3. P. 533–540.
134. *Wilson P.B.* The psychobiological etiology of gastrointestinal distress in sport: A review // *J. Clin. Gastroenterol.* 2020. V. 54. № 4. P. 297–304.
135. *Yarushkina N.I., Filaretova L.P.* Effects of stress preconditioning on vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in rats // *J. Physiol. Pharmacol.* 2019. V. 71. № 6. P. 873–884.
136. *Yarushkina N.I., Komkova O.P., Filaretova L.P.* Influence of forced treadmill and voluntary wheel running on the sensitivity of gastric mucosa to ulcerogenic stimuli in male rats // *J. Physiol. Pharmacol.* 2020. V. 71. № 6. P. 1–13.
137. *Yi I., Stephan F.K.* The effects of food deprivation, nutritive and non-nutritive feeding and wheel running on gastric stress ulcers in rats // *Physiol. Behav.* 1998. V. 63. № 2. P. 219–225.

Effect of Running on the Gastrointestinal Tract

N. I. Yarushkina^{1, #}, P. M. Shulga^{1, ##}, and L. P. Filaretova^{1, ###}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental Endocrinology, St. Petersburg, Russia

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

^{##} e-mail: shuulgap@gmail.com

^{###} e-mail: filaretovalp@infran.ru

Abstract—Running is a natural physical activity in humans and animals that is necessary to maintain the normal functioning of the body. The review analyzes and summarizes the data of literature and the results of our experimental studies on the effects of running on the gastrointestinal tract and the role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis in a realization of these effects. We revealed that the effects of running on the gastrointestinal tract depend on its intensity and a nature of ulcerogenic stimulus applied. A special attention focuses on the results obtained in the models of voluntary wheel running and forced treadmill running in rodents. The findings presented indicate that running is a natural stressor activating the HPA axis. The contribution of glucocorticoids produced during running to the gastroprotective effect is considered. The mechanisms associated with the effects of running on the balance of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines and microbiota in the intestine are discussed.

Keywords: gastrointestinal tract, voluntary wheel running, forced treadmill running, glucocorticoids, gastroprotection, rats

УДК 612.8

ЗАБЫТЫЕ СТУПЕНИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ

© 2021 г. А. А. Савелов^а, Е. Д. Петровский^а, А. М. Коростышевская^а, М. Б. Штарк^{б, *}

^аФГБУН Институт “Международный томографический центр” СО РАН, Новосибирск, Россия

^бФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, НИИ Молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, Россия

*e-mail: mark_shtark@mail.ru

Поступила в редакцию 17.05.2021 г.

После доработки 22.05.2021 г.

Принята к публикации 30.06.2021 г.

Совершенствование технологии нейровизуализации в значительной степени определяет сегодня вектор развития и возможности многочисленных областей нейронаук. Нейровизуализационные технологии из сервисной атрибутики конвертировались в обязательный компонент исследовательского регламента. Появились принципиально новые исследования и содержательные прикладные инструкции, в частности, проявилась заметная тенденция к on line сценариям с использованием фМРТ-сигнала как в традиционном качестве в виде изобразительного средства, так и в виде “мишени”, организующей интерактивные по своей организации нейроисследования различной степени сложности и разнообразной тематической ориентации. Однако, соблазнившись реальным временем, были забыты, особенно в российской публикационной сфере, фундаментальные технологии визуализации, базирующиеся на базовых математических и физических принципах: масс-спектроскопия, куртозис-сканирование, магнитно-резонансная томография на основе индикаторов, методы создания “моделей” оптической прозрачности тканей, МР-спектроскопия. Этот комплекс способов и средств должен позволить существенно расширить территорию компетенции в понимании ключевых механизмов нервной деятельности, и непосредственно влиять на эффективность широкого спектра нейротерапевтических вмешательств.

В обзоре рассмотрены биофизические и физиологические принципы, лежащие в основе некоторых из этих технологий визуализации, непросто мало использованных и относимых нами к категории “забытых”, описаны варианты их применения для исполнения физиологических задач и принятия клинических решений.

Ключевые слова: нейровизуализация, диффузионное куртозис-сканирование, куртозис, МР-спектроскопия, CLARITY, масс-спектроскопия, инсульт, функциональная МРТ

DOI: 10.31857/S0301179821040068

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие нейронауки характеризовались интенсивным освоением визуализационных технологий на всех уровнях исследова-

ний структурно-функциональной организации головного мозга [1–5, 7, 9, 66]. Обычно используемые для наблюдения за нейронной активностью и обнаружения действующих функциональных

Сокращения: БА – болезнь Альцгеймера; БП – болезнь Паркинсона; ГАМК – гамма-амино-масляная кислота; ДВТ – диффузионно-взвешенная томография; ДКС – диффузионное куртозис-сканирование; ДТТ – диффузионно-тензорная томография; ИП – интерстициальное пространство; КТ – компьютерная томография; ММ – Макромолекулы; МПФ – макромолекулярная протонная фракция; МРС – магнитно-резонансная спектроскопия; МРТ – магнитно-резонансная томография; НСС – нейрососудистое сплетение; ОК – осевой куртозис, куртозис вдоль главной оси тензора диффузии; ОКД – осевой коэффициент диффузии; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ПАСТ – пассивная методика CLARITY; РД – радиальная диффузия (направленная перпендикулярно главной оси тензора диффузии); РК – радиальный куртозис (среднее коэффициента куртозиса диффузии в радиальном направлении перпендикулярном главной оси тензора диффузии); РКД – радиальный коэффициент диффузии; СД – средняя диффузия; СК – средний куртозис (среднее куртозиса диффузии по всем направлениям); ТПМТравматическое повреждение мозга; ФА – фракционная анизотропия; ФК – функциональная коннективность; фМРС – функциональная магнитно-резонансная спектроскопия; фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография; ФРО – функция распределения ориентации; ЦНС – центральная нервная система; ЭЭГ – Электроэнцефалография; ЯМР – ядерный магнитный резонанс; AD – axial diffusivity; AD – Alzheimer's disease; BOLD – blood oxygenation level dependent; DKI – diffusion kurtosis imaging; DTI – Diffusion Tensor Imaging; GABA – γ -aminobutyric acid; Gd-DTPA – гадопентетовая кислота; Gln – Глутамин; Glu – глутамат; Glx – суммарная концентрация глутамина и глутамата; MALDI-TOF – matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight; MSI – mass spectrometry imaging; ODF – orientation distribution function; QBI – q-ball imaging; RD – radial diffusivity; SBS – 4% раствор додецилсульфата натрия с буфером; TBI – traumatic brain injury.

маркеров, представляющие собой достаточную информацию о работе мозга, тем не менее, каждая из них обладает рядом недостатков. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и анализ тензора диффузии (DTI) обеспечивают наблюдения за деятельностью всего мозга и характеристиками ориентации проводящих путей, но, согласитесь, регистрируемые при этом сигналы являются косвенными, а их разрешение достаточно низким. Технология оптической визуализации *in vivo* позволяет обнаруживать работающие нейронные ансамбли в локальных областях мозга с высоким пространственным и временным разрешением, но глубина и область проникновения при этом весьма ограничены. Электрофизиологические и оптогенетические регистрации в отдельности и в режиме их сочетания могут быть использованы для морфологической маркировки нейронов и контроля функционирования в определенных регионах интереса, но не в состоянии анализировать физиологическую структуру восходящих и нисходящих влияний. Иммуногистохимические исследования обеспечивают локализацию нейроспецифических белков и факторов транскрипции, связанных с нервной деятельностью, но фон, на котором это приходится наблюдать, очень высокий. Таковы некоторые предпосылки, мотивирующие нас на обращение к целому ряду “томографических” технологий и определению их роли и места в современных нейрофизиологических исследованиях.

К истории нейровизуализации

Медицинская и физиологическая визуализация началась с Вильгельма К. Рентгена (1896), получившего Нобелевскую премию по физике в 1901 г. за открытие рентгеновских лучей, с помощью которых были получены первые изображения “внутреннего” тела, открывая путь в область функциональной (физиологической) радиологии. Однако с помощью рентгенографии оказалось возможным проявить в основном костные структуры из-за высокого содержания в них кальция, электроны которого эффективно взаимодействуют с рентгеновскими лучами. Со временем некоторые иные органы могли быть идентифицированы на рентгенограммах, в основном из-за улучшения чувствительности пленки, но при этом приходилось иметь дело больше с тенями, чем с реальными изображениями, используя некие “хитрости”, такие, как инъекция контрастных веществ, заполняющих сосуды или полости органов, чтобы сделать их форму видимой.

Второе не менее значимое открытие состоялось, когда появилась возможность действительно рассмотреть “влажные” ткани, а не только “сухие” кости или тени органов, путем объединения рентгеновских систем с датчиками и компьюте-

рами в формате так называемой томографии или КТ. Она была изобретена Годфри Хаунсфилдом, который в 1979 г. разделил Нобелевскую премию с Аланом Кормаком. Революционизирующий эффект носил двоякий характер. Во-первых, мозг впервые совершенно неинвазивно стал виден внутри черепа. Во-вторых, физиологи и радиологи имели перед глазами не спроецированные тени на пленке, а виртуальные кусочки органов, которыми они могли манипулировать на экране компьютера, обнаруживая контрастные особенности в тканях, здоровых или патологически измененных. Кроме того это означало, что исследователям, которые до этого должны были мысленно воссоздавать трехмерную анатомию систем, чаще всего по переднезадним проекциям, теперь приходилось реконструировать 3D-пространство из поперечных срезов.

Однако и этого было недостаточно, хотя впервые удавалось увидеть некоторые внутримозговые патологии, например, опухоли мозга. Структура же самого мозга с обозначенными деталями не могла быть проявлена или, скажем, оказаться доступной *on line*, позволяя наблюдать работающие церебральные образования и их взаимосвязи. Попутно появилась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которая предоставила функциональные или “метаболические” изображения головного мозга на фоне инъекции пациентам короткоживущих позитронно-эмиссионных индикаторов, полученных с помощью циклотрона [102]. Изображения были сконструированы с использованием математического обеспечения КТ, но их пространственное разрешение оказалось слишком грубым, чтобы оценить реальную функциональную анатомию мозга, к тому же создание специальных радиоизотопов оказалось делом далеко не тривиальным.

Затем появилась магнитно-резонансная томография (МРТ), с помощью которой удалось наконец увидеть мозг в мельчайших деталях из-за радикального изменения характера взаимодействия физической природы процедуры получения изображений с биологическими тканями: с помощью МРТ сильное магнитное поле сначала используется для намагничивания молекул воды, точнее, ядер (протонов) атомов водорода. Эта “пара” оказалась идеальной для физиологической и медицинской визуализации по сравнению с рентгеном, ибо наши органы на 70% состоят из воды, в мозге этот параметр существенно больше. Свойства намагниченности ядер водорода в мозге не одинаковы для белого и серого вещества и/или кровеносных сосудов, и тогда эта намагниченность может быть обнаружена с помощью радиоволн уже в принципах ЯМР, основанных на квантовой механике, разработанных Феликсом Блохом и Эдвардом Пёрселлом (Нобелевская премия 1952 г.) и широко использующихся в физике и хи-

мии. Однако длина волны фотонов, связанных с этими радиоволнами, слишком велика (в отличие от рентгеновских фотонов), чтобы обеспечить точную локализацию, подходящую для решения физиологических задач и формирования изображения. Хитрость локализации ядерной намагниченности состоит в том, чтобы заставить магнитное поле изменяться контролируемым образом во времени с помощью так называемых градиентов, которые модулируют частоту радиоволн в пространстве [54].

Таким образом, ядерная намагниченность становится пространственно кодированной, и компьютерные алгоритмы позволяют создавать изображения, демонстрирующие распределение свойств намагниченности водорода в воде. Кристиан Лаутербур, химик, и Питер Мэнсфилд, физик, были удостоены Нобелевской премии по медицине в 2003 г. именно за это изобретение. Управляя намагничиванием молекул воды, подбирая радиоволны, создаются контрасты между тканями тела и, в частности, мозгом, который совершенно неинвазивно раскрывает свою функциональную организацию с субмиллиметровым разрешением в 3х измерениях; изображения при этом могут быть очень впечатляющими, имитируя фотографии реальных образцов мозга.

ДИФфуЗИОННОЕ КУРТОЗИС-СКАНИРОВАНИЕ – ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ МИКРОСТРУКТУРНОЙ СРЕДЫ МОЗГА

Диффузионное куртозис-сканирование (ДКС) – это начавшая развиваться технология, основанная на негауссовой диффузии воды в биологических системах. Целью настоящего раздела обзора является введение в технологию, обсуждение текущих физиологических исследований и потенциальных клинических приложений ДКС. ДКС обеспечивает независимую и комплементарную информацию по отношению к данным, которые получают с помощью традиционных диффузионных методик. Эта информация указывает на сложность микроструктурной среды сканированной ткани и может привести к появлению перспективных приложений во всех областях нейрофизиологии.

Диффузионно-взвешенная томография (ДВТ/DWI, diffusion-weighted imaging), основанная на броуновском движении молекул воды, находится в клиническом употреблении не более 25 лет. Первоначально сконцентрированная на сканировании в случае инсульта [8, 13, 19, 23, 67, 106], эта модальность быстро развивалась, получив применение во множестве физиологических и клинических приложений. Диффузионно-тензорная томография (ДТТ/DTI) – это недавно разработанное приложение диффузионного сканирования, основанное на определении направ-

ленности диффузии. ДТТ обеспечила получение новых сведений о микроструктуре мозга и оказалась элегантным, неинвазивным методом отображения анатомических признаков трактов белого вещества, что крайне важно, ибо трактография – это часть парадигмы функциональной связности (ФС) – числового выражения нейропластичности. Организованная структура мозга, включая клеточные мембраны, миелинизированные аксоны и внутриклеточные органеллы, влияет на ориентацию диффузии воды. Фракционная анизотропия (ФА) – это мерило степени этой направленности, которое и являлось первичной метрикой сканирования, использовавшейся при оценке широкого круга нейропатологических процессов от травматического повреждения мозга (ТВИ/ТПМ) до демиелинизирующих заболеваний.

Несмотря на потенциальную полезность при определении физиологически “пограничных” состояний и “мягких” заболеваний, которые трудно идентифицировать с помощью традиционных последовательностей МРТ, отсутствие специфичности ограничивает клинические применения ДТТ. Недавние события в области исследований ДТТ расширили угол зрения – теперь возможна не только оценка простого диффузионного скаляра, но обозначена важность более сложных трехмерных паттернов диффузии. Дополнительные метрики сканирования, такие как осевой коэффициент диффузии (ОКД/AD, axial diffusivity), радиальный коэффициент диффузии (РКД/RD, radial diffusivity) и индекс инфильтрации на примере инсульта и опухолей эффективно используются все чаще.

Были получены серьезные результаты для обновленного понимания функциональной конструкции мозга и характеристик болезней, достигнутых с помощью ДВТ и ДТТ. Эти томографические модальности основаны на упрощенной предпосылке гауссова распределения вероятности диффузии воды в биологических системах. Гауссово распределение является математической моделью, описывающей нормальное распределение популяции, соответствующей хорошо известной куполообразной кривой. В реальности же, сложная внутриклеточная и внеклеточная среда *in vivo* способствует тому, что диффузия молекул воды значительно отклоняется от этого паттерна.

В теории вероятности и статистике, изменение нормального паттерна распределения называется “куртозис”. Диффузионное куртозис-сканирование (diffusion kurtosis imaging, ДКС/DKI) представляет собой попытку учесть такую вариативность для построения более точной модели диффузии и “схватывания” негауссова поведения молекул при диффузии как рефлексивного мар-

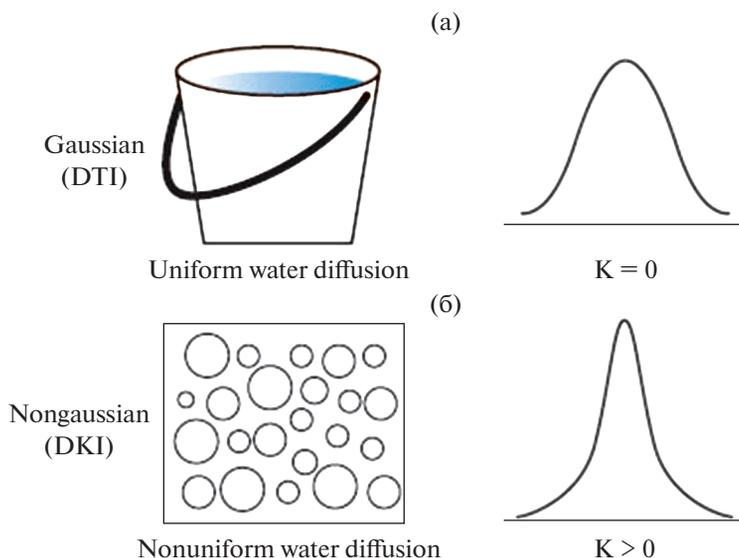


Рис. 1. Диаграмма показывает (а) гауссово (однородная диффузия воды) и (б) негауссово (неоднородная диффузия воды) смещение в разных диффузионных средах [49, 96]. DTI = диффузионно-тензорная томография, DKI = диффузионное куртозис-сканирование.

кера гетерогенности тканей [116]. Исследования показали, что оценка паттерна вариативного распределения может дать важную микроструктурную информацию о мозге и уточнить характеристики белого вещества; ДКС предлагает также независимую метрику для улучшения как чувствительности, так и специфичности при оценке динамики заболевания и важный параметр сканирования в случае анализа прогрессирования и реакции на лечение. ДКС рождает полностью независимую и отдельную метрику сканирования, отличающуюся от традиционных методов диффузионной томографии [49].

В гауссовой модели диффузии (т.е., в ДТТ) предполагается, что молекулы воды диффундируют однородно в определенном направлении, как в стакане воды. И диффузионно-взвешенный сигнал следует моноэкспоненциальному затуханию. Однако в реальной ткани со сложными клеточными структурами, молекулы воды в пределах томографического вокселя (обычно $2 \times 2 \times 2$ мм) диффундируют через среду, которая является высоко гетерогенной в любом направлении, что приводит к отклонению от гауссова распределения (рис. 1). Модель ДКС включает избыточный член куртозиса (K) для того, чтобы «ухватить» это отклонение от гауссова распределения.

Положительный куртозис имеет более высокий пик и более мощные «хвосты», а отрицательный — низкий пик и слабо выраженные «хвосты» (рис. 2). Когда $Karr = 0$, модель ДКС сводится к модели ДТТ. Хотя отрицательный куртозис возможен с точки зрения математической теории, многокомпарментные модели диффузии (а они в нейроматериале только такие) и эмпирические

факты показывают, что куртозис всегда не отрицателен (K больше или равен 0) [99]. Диффузия на коротких временах может считаться гауссовой, замедляясь по мере того как молекулы воды имеют все больше времени для взаимодействия со структурами клетки. Более высокие значения куртозиса подразумевают большие затруднения для нормальной диффузии и более высокую сложность в пределах системы, подвергавшейся сканированию, что далеко не безынтересно для широких возможностей физиологической трактовки изучаемых явлений.

На рис. 2б показан диффузионно-взвешенный сигнал, измеренный в мозолистом теле и соответствующий модели диффузии и модели куртозиса. Когда используются более высокие значения параметра диффузионного взвешивания b -фактора ($b > 1500$ с/мм²) и методика становится более чувствительной к коротким молекулярным расстояниям и гетерогенным клеточным структурам, затухание диффузионно-взвешенного сигнала отклоняется от моноэкспоненциального, предсказанного в соответствии с гауссовой моделью ДТТ. Модель ДКС, однако, прекрасно описывает реальную динамику сигнала.

Параметры диффузионного куртозис-сканирования. Поскольку диффузия имеет направленный характер, диффузионный куртозис также варьирует во всех измеряемых направлениях. Направленный диффузионный профиль можно понять с помощью тензорной матрицы 3×3 с тремя собственными векторами, ориентированными по трем основным осям эллипсоида диффузии, и соответствующими собственными величинами,

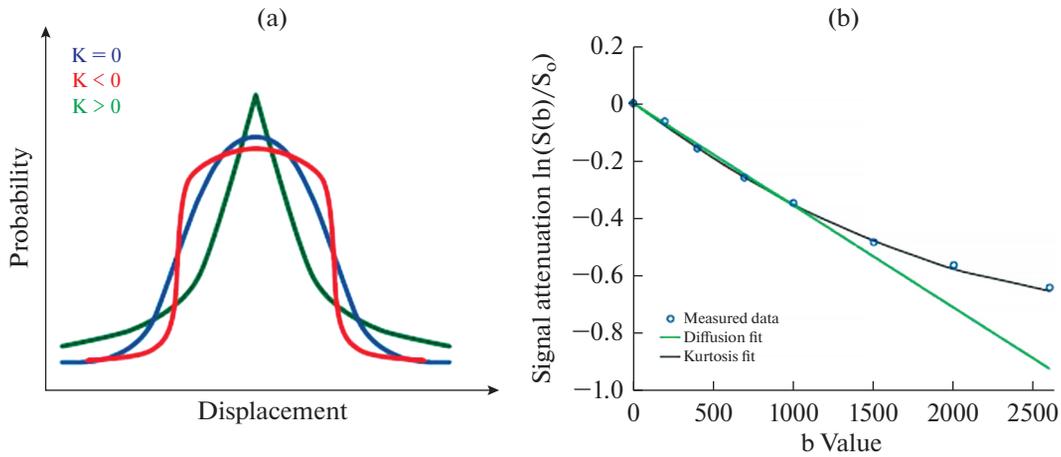


Рис. 2. Куртозис. (а) График вероятностного распределения диффузионного смещения с различными степенями куртозиса [96]. (б) График показывает, что измеренное затухание диффузионно-взвешенного сигнала $\ln(S(b)/S_0)$ (голубые кружки) четко отклоняется от линейной диффузионной функции (зеленая линия) и хорошо укладывается в модель. Probability = вероятность; Displacement = смещение; Signal attenuation = затухание сигнала; b value = величина b; Measured data = измеренные данные; Diffusion fit = модель нормальной диффузии; Kurtosis fit = модель диффузии с куртозисом.

представляющими коэффициент диффузии по каждой из основных осей (рис. 3). Направленный куртозис характеризуется тензорной матрицей $3 \times 3 \times 3 \times 3$ и представляет собой более сложное пространственное распределение. Интерпретация полной характеристики тензора куртозиса еще должна быть исследована в будущем. Самые часто используемые параметры ДКС – это те из них, которые имеют более непосредственную физическую связь с тензором диффузии, а именно, средний куртозис (СК) – среднее куртозиса диффузии по всем направлениям; осевой (ОК) – куртозис вдоль осевого направления эллипсоида, и радиальный (РК) – вдоль радиального вектора.

На рис. 3 показано упрощенное распределение куртозиса диффузии по отношению к тензору диффузии в типичном белом веществе. Куртозис идеального гауссова распределения должен быть равен нулю, и его численное значение возрастает по мере отклонения диффузии от этого паттерна. В белом веществе ОК обычно низкий, поскольку диффузия в осевом направлении аксонов идет свободно и относительно неограниченно, что приводит к меньшему отклонению от гауссового распределения. Также в белом веществе РК обычно имеет высокие значения, ибо клеточные мембраны и миелиновые оболочки вызывают существенно негауссово распределение смещения и приводят к гетерогенному паттерну диффузии.

Патофизиологические трактовки и клинические приложения

Ишемическая болезнь мозга и инсульт. ДВТ было колоссальным достижением в области томографии при инсульте в 1990-х гг. Ограниченная

диффузия, как раньше считали, является характерным для острого инсульта симптомом, но с накоплением опыта этот бинарный подход устарел. Степень повреждения тканей часто является гетерогенной в ишемическом мозге, что приводит к разной степени ограничения диффузии. Улучшенное разграничение между необратимо поврежденной при инсульте ткани мозга и “пенумброй” в целях идентификации, могущей быть спасенной тканью, приобрело особое значение по мере того, как продолжалось усовершенствование внутриартериальных и реперфузионных восстановительных вмешательств.

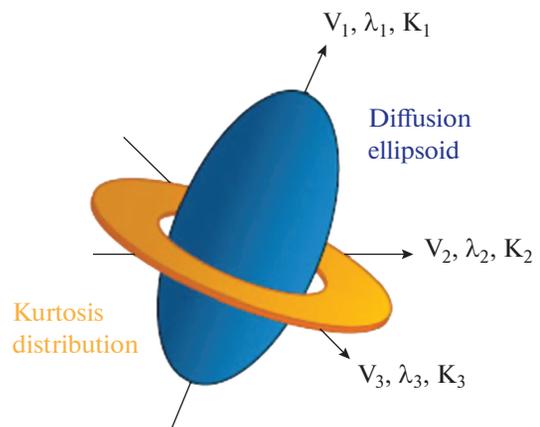


Рис. 3. Диаграмма показывает распределение куртозиса по отношению к диффузионному эллипсоиду [96]. V_1, V_2 и V_3 – эйгенвекторы; λ_1, λ_2 и λ_3 – эйгенвеличины тензора диффузии; и K_1, K_2 и K_3 – значения куртозиса по принципиальным направлениям диффузионного эллипсоида. Kurtosis distribution = распределение куртозиса.

Hui et al. обнаружили, что гетерогенные характеристики куртозис-сканирования в ишемической ткани были не видны с помощью традиционной диффузионной томографии, измеряющей средний коэффициент диффузии [47]. Используя ретроспективный анализ данных сканирования для пациентов с острым и подострым инсультом, эти авторы продемонстрировали значительное более высокое абсолютное изменение в процентах в случае куртозис-сканирования и, конкретнее, наибольшее увеличение ОК. Считается, что этот факт имеет место благодаря повышенной неоднородности тканей и осмотическому неравновесию из-за увеличения параметров аксонов и дендритов во время инсульта. ОК (параллельно направлению аксонов), как полагают, в основном затрагивается внутриклеточными структурами, тогда на РК (перпендикулярно направлению аксонов) считают, что большее влияние оказывают клеточные мембраны и миелиновые оболочки. Факты наибольшего изменения ОК сочетаются с предложенным физиологически значимым механизмом утолщения аксонов в ишемической ткани и поддерживают теорию, основной смысл которой сводится к тому, что изменения паттерна куртозиса во время ишемической болезни в основном возникают из-за внутриклеточного микроокружения, что, как правило, не учитывается даже при физиологически обоснованных восстановительных вмешательствах.

Cheung et al. использовали модель окклюзии средней церебральной артерии у крыс для сравнения модели куртозиса с традиционными данными по диффузии [24]. Области аномальной средней диффузии (СД) и СК измеряли во время артериальной окклюзии и через 20 мин после реперфузии, сравнивая с T2-взвешенным повреждением на снимке, сделанном через 24 ч в ходе последующего наблюдения. Авторы обнаружили, что “повреждение СД было значительно больше, чем повреждение СК во время окклюзии средней церебральной артерии” и что “повреждение СД значительно уменьшилось после реперфузии, тогда как повреждение СК не показало практически никаких изменений”. Области с параллельными аномалиями сигнала СД и СК показывают плохое восстановление на снимках, сделанных в ходе последующего наблюдения. Эти открытия позволяют предположить, что включение данных о куртозисе может существенно дополнить традиционную диффузионную томографию, создавая более точную модель инсульта и обеспечивая физиологически интерпретируемую помощь в характеристике ишемической ткани и ее восстановления.

Нейродегенеративные расстройства. ДКС применяется как попытка измерить сложность ткани мозга в степени, превышающей возможности разрешения у традиционных методов МРТ. Было

обнаружено [125], что повышенная микроструктурная сложность является результатом глиальной активности и реактивного астроглиоза. Было выдвинуто предположение, что потери нейронов приводят к пониженным значениям куртозиса. Разумно предположить, что ДКС может в потенциале служить для оценки стареющего мозга и в качестве суррогатного маркера для широкого разнообразия нейродегенеративных заболеваний.

Falangola et al. сравнили паттерны диффузионного и куртозис-сканирования у здоровых добровольцев и нашли “отчетливые паттерны среднего куртозиса (в префронтальной коре) у пациентов в различном возрастном диапазоне, со значительной, связанной с возрастом корреляцией для среднего куртозиса и положения пика СК” [36]. Wang et al. исследовали применение ДКС при паркинсонизме, обнаружив статистически значимое увеличение СК в путамене и черной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с контрольной группой [112].

Falangola et al. также провели оценку региональных изменений в извлеченной с помощью ДКС метрике у пациентов со слабой когнитивной недостаточностью и болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой [37]. Gong et al. в рамках аналогичных исследований оценили возможности применения ДКС у пациентов со слабой когнитивной недостаточностью и болезнью Альцгеймера [38]. Обе группы авторов обнаружили пониженные региональные СК и РК, ассоциировавшиеся с болезнью. Это, возможно, происходит “благодаря потере тел, синапсов и дендритов нейронов” и росту внеклеточного пространства [38]. Результаты обоих исследований поощряли мысль о том, что информация о куртозисе может показывать ранние микроструктурные изменения у пациентов со слабой когнитивной недостаточностью и болезнью Альцгеймера до наступления морфологических изменений, которые уже видны на традиционной МРТ; требуется расширение и валидация этой работы, ибо ясно, что ДКС может служить биомаркером определения болезни, облегчая оценку степени тяжести когнитивного дефицита и прогрессирования заболевания.

Демиелинизирующие заболевания. ДВТ и ДТТ уже долгое время применяются для оценки характера и динамики демиелинизирующих заболеваний. Существует сильная направленная зависимость распределения воды в демиелинизированных трактах белого вещества, а воспаление и демиелинизация имеют тенденцию увеличивать коэффициент диффузии и уменьшать степень направленности. Исследования концентрировались на РД (диффузии, перпендикулярной длинной оси) как маркере заболевания. Хотя ДТТ с умеренным значением b (1000 с/мм^2) в основном чувстви-

тельна к диффузии внеклеточной воды, ДТТ с более высоким значением b (2500 с/мм^2) обеспечивает более глубокий анализ внутриклеточного пространства и мембранных взаимодействий [57]. Результаты, полученные с помощью многокомпарментных моделей диффузии, позволяют предположить, что ДКС может оказаться более чувствительным, чем коэффициент диффузии, к изменениям скорости водообмена между двумя компартаментами, напрямую связанным с целостностью миелина и интрааксонным-экстрааксонным обменом воды [123]. В условиях демиелинизации повышен интрааксонный-экстрааксонный обмен воды, что будет влиять на меру диффузионного куртозиса (РК) более, чем на коэффициент диффузии (РД), и обретет в этом случае клинико-физиологическую интерпретацию.

Yoshida et al. исследовали изменения параметров куртозис-сканирования у пациентов с рассеянным склерозом, чтобы определить, может ли ДКС служить более чувствительным индикатором заболевания [123]. Несмотря на маленький объем выборки, эта группа обнаружила снижение СК у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с контролем, характеризующемся отсутствием изменений в белом веществе. Дальнейшая оценка с привлечением дополнительных параметров куртозиса, включая РК, может быть полезна.

Трекинг волокон

Трехмерное моделирование трактов белого вещества, которое называется трактографией, находит все более широкое применение в физиологическом эксперименте и в клинике, чаще всего при дооперационной оценке пациентов с опухолями или эпилепсией [79]. Визуализация важнейших функциональных трактов помогает в оперативном планировании и используется в целях, как минимизации послеоперационной заболеваемости, так и для улучшения неврологических исходов. ДТТ позволяет добиться превосходной пространственной визуализации этих трактов и улучшить, таким образом, понимание функциональной архитектуры мозга.

Трактография работает путем соединения, воксель за вокселем, направлений максимальной диффузии. Это надежная технология для случая, когда большие пучки миелинизированных волокон ориентированы в одном и том же направлении; однако она становится ограниченной в сложных областях мозга из-за неспособности добиться достаточного разрешения применительно к пересекающимся волокнам в пределах конкретного вокселя. Усреднение двух сильно анизотропных тензоров приводит к получению дискретного тензора с неопределенной направленностью. Несколько методик использовались для

преодоления этого ограничения, включая моделирование трехмерной функции распределения ориентации (orientation distribution function, ODF/ФРО) в плане традиционного простого тензора диффузии [107]. Эти методы обычно называются методами высокого диффузионного сканирования с угловым разрешением, например, q-шаровое сканирование (q-ball imaging, QBI) и диффузионная спектральная томография, в которых большой вес диффузии (максимальная величина b $3000\text{--}8000 \text{ с/мм}^2$) обычно используется вместе с большим числом направлений кодирования диффузии (больше 40) [108, 114]. Для диффузионной спектральной томографии требуется много значений b для заполнения q-пространства диффузионных весов, что приводит к большой продолжительности сканирования (более 30 мин). Для QBI необходимо только одно большое значение b (3000 с/мм^2) и поэтому этот метод клинически более приемлем. Его недостатком, однако, является то, что, благодаря более высокому использованному диффузионному весу, QBI не обеспечивает клинически осмысленные параметры диффузии (СД или ФА), поскольку измеряемый коэффициент диффузии зависит от значения b .

Lazer et al. описали альтернативный подход к аппроксимации ФРО, который включает компоненты негауссовой диффузии в модель ДКС и истинное улучшенное разрешение двух и трех пересекающихся волокон в данном вокселе [55]. На рис. 4 показана трехмерная поверхность ФРО для симуляции моделей пересечения от двух до трех волокон. ФРО, оцененная с помощью негауссовой части модели ДК (рис. 4г), хотя и не столь чисто описанная, как аппроксимация QBI (рис. 4д), тем не менее, прекрасно соответствует направлению волокон и пикам аппроксимированной ФРО. По сравнению с QBI, ДКС имеет то преимущество, что здесь используются меньшие значения b ($<2500 \text{ с/мм}^2$), обеспечивая лучшее соотношение сигнал-шум для диффузионно-взвешенного сигнала и добавочные параметры, связанные как с диффузией, так и с куртозисом.

Ограничения. У ДКС есть ряд ограничений, первое из которых заключается в сравнительно длительном времени получения изображений по сравнению с ДТТ: как минимум, нужно использовать два ненулевых значения b и по меньшей мере 15 направлений диффузии, чтобы оценить ее и тензор куртозиса; длительное сканирование повышает чувствительность к движениям пациента и уменьшает производительность. Однако были предложены клинически приемлемые протоколы сканирования (7–10 мин) и для ДКС [118]. Далее, если только средний куртозис клинически интересен, то вместо оценки полных тензоров можно провести быстрое получение сканов ДКС в течение 1–2 мин [42]. Эта возможность делает клини-

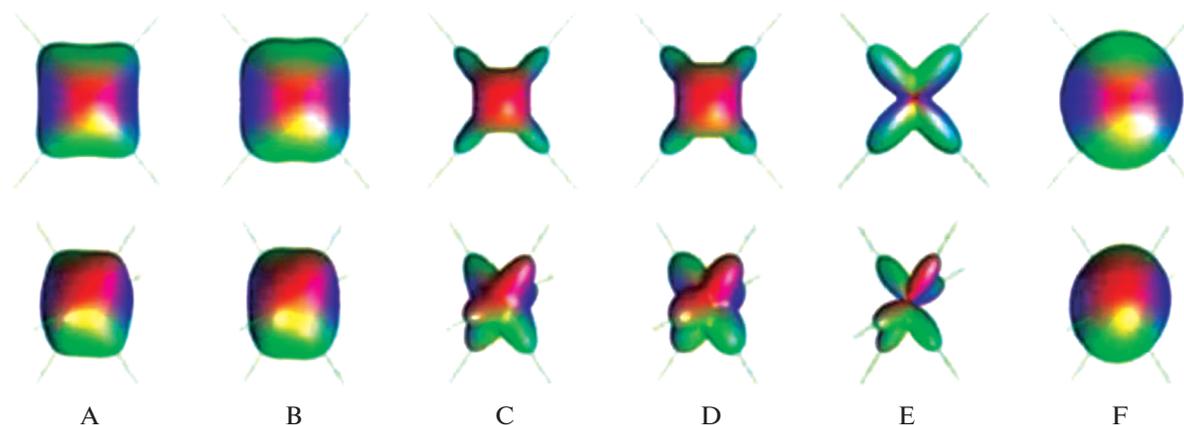


Рис. 4. На диаграмме показаны трехмерные поверхности точных (из моделирования) и оцененных функций распределения ориентации (ODF) для диффузионных моделей с двумя (верхний ряд) и тремя (нижний ряд) пересекающимися волокнами с одинаковым вкладом. Направления компонентных волокон показаны зелеными линиями [96]. Ориентация волокон: $(\theta_1, \phi_1) = (50^\circ, 90^\circ)$ и $(\theta_2, \phi_2) = (130^\circ, 90^\circ)$ для $n = 2$ и $(\theta_1, \phi_1) = (60^\circ, 90^\circ)$, $(\theta_2, \phi_2) = (120^\circ, 40^\circ)$, $(\theta_3, \phi_3) = (120^\circ, 130^\circ)$ для $n = 3$. А: Точное решение ODF. В: Оценка диффузионного куртозиса (ДК) ODF. С: Точное решение ODF из негауссовского компонента в модели ДК (NG-ODF). D: ДК оценка NG-ODF. E: Q-ball оценка ODF (масштабированный минимум-максимум) для значения $b = 4000$ с/мм². F: гауссовская оценка ODF.

ческое приложение ДКС высоко приемлемым, когда нужна только быстрая оценка, основанная на карте СК, по аналогии с ДВТ против ДТТ.

Еще одним ограничением ДКС является то, что эта модель сложнее (21 параметр), чем ДТТ (6 параметров). При использовании краткого протокола сканирования (например, 7-минутный протокол), параметры ДКС могут варьировать, и эта вариативность различается по регионам мозга [98].

Итак, следует уделить внимание дизайну исследования и оценке статистической мощности работ по ДКС; отсутствие значимости может быть обязано высокой вариативности данных. Более того, точный смысл СК, ОК и РК до сих пор изучается. Новые работы требуются для дальнейшей валидации появляющихся данных и сопоставления изменений ДКС с его физиологическими параметрами и их патологическими вариантами.

Дальнейшие направления работ включают проведение большего числа исследований связи параметров ДКС с разнообразными физиологическими и гистологическими материалами, лежащими в основе клеточных изменений. Это направление мало освещено в современной литературе. Интересны вопросы включающие клеточные основы увеличения и уменьшения несовпадения СК и СК-СД. Lee et al. попытались решить эти вопросы путем симуляции методом Монте-Карло диффузионно-взвешенных сигналов, но, заметим, экспериментальные модели с корреляциями данных сканирования и гистологических доказательств, несомненно, окажутся особенно предпочтительными [56].

Большинство исследователей концентрировалось только на параметре СК, так как это одно из преимуществ ДКС — добавочная чувствительность

СК в тканях со сравнительно изотропной диффузией. Однако РК, схватывающий гетерогенность диффузии от аксонных мембран и миелинизации, возможно, будет более чувствительным фактором в белом веществе. Новые исследования требуются для связи изменений РК непосредственно с целостностью мембран и миелина.

Большая часть работ до сих пор была проведена в маленьких популяциях добровольцев и пациентов, более экстенсивные исследования необходимы для подтверждения первоначальных заключений, следующих из этих экспериментов. Корреляция с альтернативными физиологически интерпретируемыми модальностями сканирования, которые уже используются сегодня, также будет небесполезна для подтверждения ценности и углубления понимания возможностей и перспектив ДКС.

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

MSI (MALDI-TOF MSI) — это технология молекулярной визуализации без меток, которая быстро развивается в последние годы, сочетая в себе высокую чувствительность и селективность масс-спектрометрии с пространственным анализом традиционной оценки спектров, обеспечивая пространственное выравнивание различных молекул в тканях, как качественно, так и количественно. По этой технологии (рис. 5) образцы биологических тканей готовятся в виде тонких замороженных ломтиков [104]. Матрица равномерно распыляется на поверхность ткани и совместно кристаллизуется с небольшими молекула-

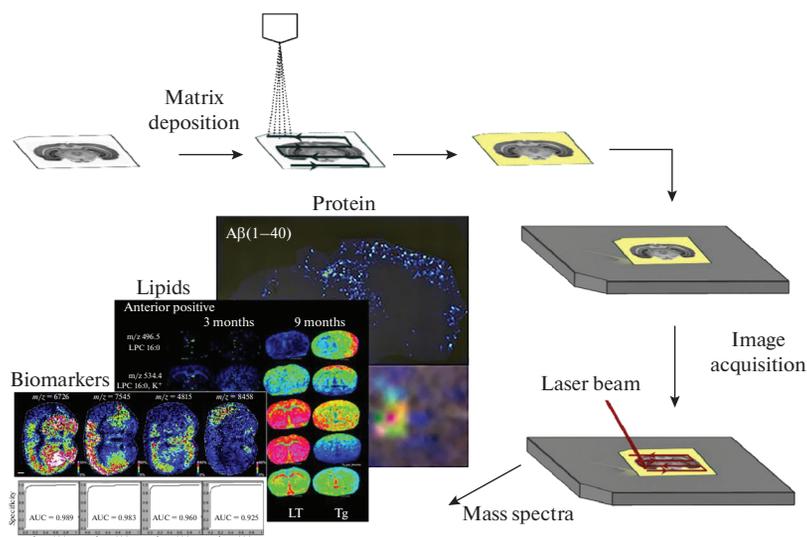


Рис. 5. Схема процесса MALDI-TOF MSI. В MALDI-TOF MSI молекулы на поверхности среза ткани сначала смешиваются с матрицей. Когда лазер попадает на поверхность ткани, матрица поглощает энергию лазера и разрешается. Эти разделенные матрица и молекулы в ткани вместе входят в газовую фазу, а затем подвергаются переносу протона с образованием ионов. Наконец, молекулярное распределение в ткани обнаруживается с помощью масс-спектрометрии и наносится на карту с использованием программного обеспечения реконструкции изображений [21, 64, 104].

ми образца. Когда кристалл облучается лазером, луч сканирует образец, матрица поглощает энергию, в результате чего образец десорбируется. Далее происходит перенос заряда между матрицей и образцом, ионизируя молекулы образца, после чего они проходят через вакуумную трубку, на которую воздействует электрическое поле, и идентифицируются в соответствии с их временем полета до детектора. Эта идентификация зависит от времени полета, пропорционального отношению массы ионизированных молекул к заряду, что позволяет рассчитать молекулярную массу образцов. Наконец, пространственное расположение молекул образца в ткани визуализируется на мониторе. Считается, что обнаружение молекул в анализе MALDI в значительной степени зависит от выбора матрицы. Разработка различных матриц и постоянное улучшение разрешающей способности технологии позволили расширить возможности его применения. В последние годы появилось много новых перспективных матриц: пористый кремний, наноматериалы, низкомолекулярные органические матрицы и органические соли показали хорошие перспективы для применения *in situ* визуализации малых молекул [61].

Этот метод позволяет обнаруживать белки, полипептиды, липиды, глюкозу и распределение различных лекарственных средств в биологических тканях; несколько молекул могут быть обнаружены одновременно с высокой чувствительностью [41, 77, 109, 121]. Методика дает прямую информацию о распределении молекул с разным весом в срезах тканей, предоставляя в распоряже-

ние экспериментатора структурную информацию о молекулах-мишенях [22].

Поскольку технология MALDI-TOF MSI является высокоэффективной, она обеспечивает высокую пропускную способность, широко используя в области анализа и скрининга лекарственных средств для исследований мозга и лечения заболеваний ЦНС. Ее область применения может быть проиллюстрирована несколькими примерами. MALDI-TOF MSI был использован для обнаружения дипептида ZP1609 в срезах тканей головного мозга мыши после его внутрибрюшинной инъекции, создавая изображение распределения препарата [113]. Этот пример показывает, что методика не ограничивается локализацией молекул в тканях мозга; она может быть использована для непосредственного обнаружения распределения препарата в срезах. Кроме того, скорость, с которой лекарства достигают органов-мишени после их введения, может быть оценена. Перспективность технологии можно продемонстрировать на примере изучения механизмов, лежащих в основе острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта). Была создана модель постоянной окклюзии средней мозговой артерии на крысах и использована MALDI-TOF MSI для визуализации различных небольших молекул в срезах тканей мозга. Исследования визуализации мозга MALDI-TOF MSI на мышинной модели с ишемическим инсультом проявили три белка: ATP5i, COX6C и UMP-CMP киназу, которые могут участвовать в “создании” инсульта и быть потенциальными биомаркерами или молекулярными мишенями при церебральной ише-

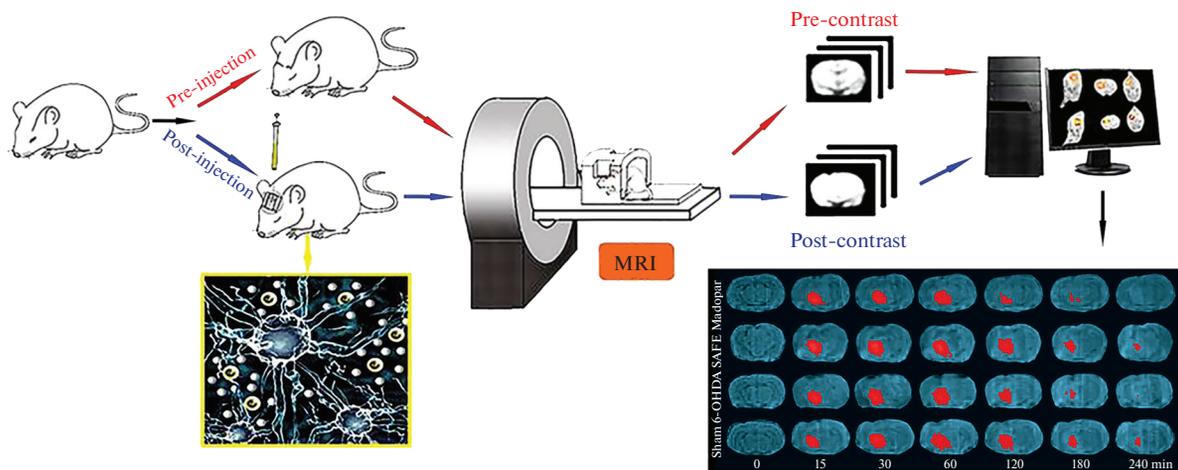


Рис. 6. Процедуры магнитно-резонансной томографии на основе индикаторов, применяемой к интерстициальным или внеклеточным пространствам мозга [86, 92].

мии [64]. Такие исследования являются основой для дальнейшего изучения физиологических механизмов и патогенеза инсульта, а также разработки новых антиишемических препаратов.

Как известно, патогенез болезни Альцгеймера (AD) связан с агрегацией бета-амилоидного белка ($A\beta$). MALDI-TOF MSI был использован в мышиной модели AD для визуализации “мишени” накопления и специфичности областей мозга, содержащих агрегированный $A\beta$, а также распределения родственных белков и фосфолипидов для изучения патогенеза AD, прогнозирования развития и характера прогредиентности заболевания [51, 80].

Еще несколько применений MALDI-TOF MSI включают а) исследования болевых нейропептидов в спинном мозге крыс для выяснения механизмов передачи сигналов, проявляющихся в виде алгических синдромов; б) анализ экспрессированных белков в глиоме и нормальных тканях головного мозга для определения их функции и поисков новых терапевтических мишеней [10, 97].

Магнитно-резонансная томография на основе трассера

Ткань мозга по существу состоит из двух компонентов: клеточных элементов (нейронов и глиальных клеток) и промежутков между ними, организуемых внеклеточное пространство, на которое приходится примерно от 15 до 20% всего объема ткани, ширина его примерно 20–60 нм. Оно включает ионы, нейротрансмиттеры, металлиты, пептиды, нейрогормоны и иные нейрорактивные вещества. Нейроны и глиальные клетки выделяют большое количество нейроактивных веществ, которые затем диффундируют через эту среду для достижения своих целей-мишеней, ко-

торые расположены на нейронах и глиальных клетках, обычно вдали от места высвобождения, обеспечивая внесинаптическое соприкосновение. Таким образом, теория молекулярной диффузии применяется для количественного анализа и изучения физиологических параметров, то есть для наблюдения диффузии внутри мозга путем выбора подходящих молекул-индикаторов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) на основе индикаторов — это метод, который можно использовать для визуализации интерстициального пространства (ИП) на моделях животных *in vivo*. Процедура суммирована на рис. 6. Стереотаксис используется для инъекции гадолиния-диэтилентриаминпента уксусной кислоты (Gd-DTPA), молекулярного индикатора для целевых областей головного мозга животного, таких как хвостатое ядро, кора или таламус. Это позволяет визуализировать межклеточную среду в мозге *in vivo* с помощью МРТ. Кроме того, трассировщик усиливает сигнал обнаружения МРТ в зависимости от времени; усиление уменьшается вследствие диффузии и выведения молекул воды из ИП. Увеличение интенсивности сигнала является линейной функцией локальной концентрации Gd-DTPA; следовательно, динамические процессы на межклеточной территории, которые включают Gd-DTPA, могут отслеживаться в режиме реального времени путем измерения интенсивности сигнала, отображаемого с помощью МР. Это позволяет проводить количественную оценку параметров локальной диффузии в межклеточной среде мозга в соответствии с традиционной моделью. Воспалительные факторы, белки и другие вещества, образующиеся во время развития заболеваний центральной нервной системы, могут изменять состав интерстициальной жидкости и параметры диффузии мозга, уменьшая объемную долю и

увеличивая извилистость λ соответственно. Действительно, введение лекарств через интерстициальную систему мозга может повысить эффективность лечения, что, в свою очередь, окажется полезным для анализа механизмов действия и оценки эффективности разработки и скрининга лекарств.

На примере оценки патогенеза болезни Паркинсона (БП), предположительно связанного с расстройством интерстициальной среды, удалось подтвердить, что накопление метаболитов, таких как дофамин, является одной из причин, лежащих в основе дофаминергической дисфункции нейронных сетей при БП. [58, 65, 92]. Была использована модель, основанная на трассировке МРТ в исследовании крыс с БП, вызванной 6-гидроксидопамином, которое показало, что 6-гидроксидопамин снижает константы извилистости λ и клиренса среды в черной субстанции и увеличивает период полураспада индикатора. Более того, экстракт сафлорового флавоноида обращал вспять эти изменения параметров диффузии, тем самым обеспечивая определенную степень нейропротекции [86]. Такие результаты показывают, что МРТ на основе индикаторов может быть новым жизнеспособным подходом для анализа физиологической архитектуры центральных дисфункций и эффективности лечения целого ряда заболеваний центральной нервной системы.

МРТ на основе индикаторов также используется для “разграничения” территорий в головном мозге: Gd-DTPA вводили в хвостатое ядро и таламус крыс, наблюдая его динамический перенос в интерстиций *on line* [46]. Установлено, что Gd-DTPA транспортируется из хвостатого ядра в ипсилатеральные лобные и височные кортикальные зоны; никаких изменений в таламусе не наблюдалось, и не было обнаружено следового транспорта между двумя граничащими областями зрительного бугра и хвостатого ядра [46]. Это указывает на то, что мозг действительно содержит физиологические разделенные области и инициирует переоценку существующих представлений о распределении индикаторов, свидетельствуя о необходимости смены ориентиров при разработке новых лекарственных средств.

Функциональная МР-спектроскопия

Отдельно стоит рассмотреть функциональную МР-спектроскопию (фМРС), направленную на изучение изменений концентраций метаболитов в веществе головного мозга в связи с нейрональной активностью. Как правило, такой вариант технологии состоит в измерении сигналов глутамина (Gln), глутамата (Glu), и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК, γ -aminobutyric acid, GABA). Glu является основным возбуждающим нейромедиатором на территории человеческого

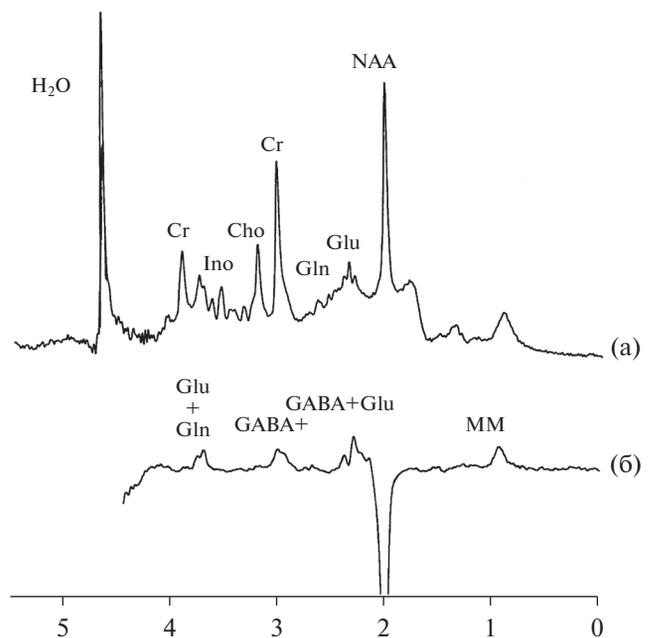


Рис. 7. Адаптировано из Mescher et al., 1998, (a) – *in vivo* МРС ткани мозга человека, отмечены основные наблюдаемые метаболиты. (б) – *in vivo* МРС ткани мозга человека с использованием методики спектрального редактирования, отчетливо визуализируются пики GABA [71].

мозга, GABA – основным тормозным трансмисмитером, а Gln является их базовым прекурсором. Через метаболический цикл Glu–Gln–GABA проходит до 80% всей глюкозы, потребляемой корой головного мозга, и баланс возбуждения/торможения при этом играет ключевую роль в функционировании мозга как на локальном, так и на сетевом уровне [68, 87, 95, 100]. Именно таким образом фМРС позволяет проводить непосредственные измерения ключевых биохимических характеристик мозга *on line*, не опосредованные гемодинамическими и прочими осложняющими эффектами.

Методологически сложная задача фМРС в этом случае обусловлена высокой степенью взаимного перекрытия спектров Glu, Gln, GABA с другими метаболитами мозга. В связи с этим Glu и Gln часто объединяют и измеряют их суммарный сигнал, обозначаемый как Glx. Сигнал GABA на спектрах *in vivo* существенно затенен и “заретуширован” широкими спектральными линиями макромолекул (ММ), так и Cr, Glx, NAA, вследствие чего для его измерения используется специальная методика спектрального редактирования [71]. Результирующий сигнал не содержит эха других метаболитов, но включает в себя индикатор ММ, и обозначается как GABA+ (рис. 7). Использование методов подавления сигнала ММ позволяет оценить долю ММ в GABA+ на уровне

50%, что вносит существенную погрешность в изучение функциональных изменений концентрации GABA, обуславливая возрастающую популярность методик, включающих подавление сигнала ММ, хотя, тем не менее, подавляющее большинство работ, выполненных сегодня, проводят, концентрируясь на измерение сигнала GABA+ [18, 28, 35, 39, 43–45, 72, 73, 81, 117].

Представленные в литературе работы демонстрируют достоверное увеличение концентрации глутамата в областях нейрональной активности в ходе формулирования решения и анализа широкого круга задач, при этом величина эффекта (2–18%) и его временные параметры подвержены значительному разбросу [69, 75]. Так, наблюдалось достоверное увеличение сигнала Glx в затылочной коре при предъявлении визуальных стимулов, увеличение сигнала на 2–12% в ходе выполнения когнитивных заданий, а также сходные по тенденции результаты, связанные с необходимостью восприятия боли и выполнением сенсомоторных проб [12, 14, 16, 40, 76, 89, 90, 101]. При этом систематическое обобщение имеющейся литературы приводят к неоднозначным следствиям, показывая наличие связи уровня Glu как с нейрональной активностью в области непосредственного измерения сигнала МРС, так и в других регионах, что говорит о необходимости дальнейшего изучения [34, 52, 69, 75].

Работы, посвященные измерению сигнала GABA показывают отрицательную корреляцию концентрации основного тормозного нейромедиатора с уровнем нейрональной активности, однако результаты зависят от того, какая территория является регионом интереса. Так, для сочетания визуальных стимулов в затылочных областях мозга, как отдельные работы, так и тщательный мета-анализ показывают слабую, но достоверную отрицательную взаимосвязь GABA–BOLD; для сенсомоторной коры такой корреляции не наблюдается [16, 20, 33, 35, 44, 110]. Наиболее яркий эффект взаимосвязи показан для области передней поясной/префронтальной коры, где для широкого круга задач, включающих эмоциональное восприятие, внимание, и когнитивную деятельность, констатирована отрицательная связь GABA+ и нейрональной активности, измеренной методом фМРТ; аналогичный результат показал масштабный мета-анализ [17, 23, 59, 78, 94].

Совокупность имеющихся в литературе сведений позволяет судить о фМРС как о перспективной и незаслуженно “забытой” технологии непосредственного измерения функциональных маркеров в головном мозге человека; очевидна необходимость развития направления как в области методик сканирования и обработки данных, так и в интерпретации результатов и их соотносе-

нии с заключениями, полученными иными методами.

К преимуществам фМРС следует отнести прямое измерение абсолютных концентраций метаболитов мозга и отсутствие при этом возможных “модификаций” со стороны сосудистой системы. Получение информации об абсолютных концентрациях позволяет делать заключение не только о нарушении регуляции и масштаба ответа на предлагаемые стимулы, но и об измененных параметрах состояния покоя. Такая информация в меньшей степени доступна, например, функциональной МРТ, и может быть предпочтительной при изучении патологий и изменений, связанных с возрастом. Отсутствие нейроваскулярной модуляции, кроме того, позволяет снизить погрешность измерений характера ответных реакций со стороны сосудистой системы, вызванной возрастом и другими факторами.

К ограничениям метода стоит отнести относительно низкие пространственное и временное разрешение, обусловленные концентрациями исследуемого продукта и, как следствие, необходимостью получения сигнала от относительно большого объема вещества мозга, и неизбежной при этом суперпозиции многочисленных повторных измерений.

Оптическая прозрачность ткани: техника CLARITY

Метод CLARITY, впервые разработанный Chung et al. (2013) – экспериментальное получение изображений всего мозга с использованием оптической прозрачности ткани; эта технология инициировала новые направления в нейровизуализации [6, 26, 27].

Подход в CLARITY демонстрируется на рис. 8. В методике используется прозрачный гидрогель для замены липидов и для фиксации белков и нуклеиновых кислот в образцах тканей. Этот процесс обеспечивает тканям органов, которые структурно не повреждены, но оптически прозрачны, сохранение их молекулярной организации. Молекулы-мишени могут быть окрашены и помечены с использованием флуоресцентной маркировки; в сочетании с методами оптической визуализации это позволяет получать трехмерное представление высокого разрешения структурно интактных тканей на клеточном и/или молекулярном уровне, получив, таким образом, крупномасштабную и многоуровневую, интерпретируемую в физиологической лексике, визуализацию структур мозга.

Первым шагом в этом процессе является внедрение в ткани путем введения в образец холодного (4°C) прозрачного раствора мономера гидрогеля, содержащего акриламид, бисакриламид, фор-

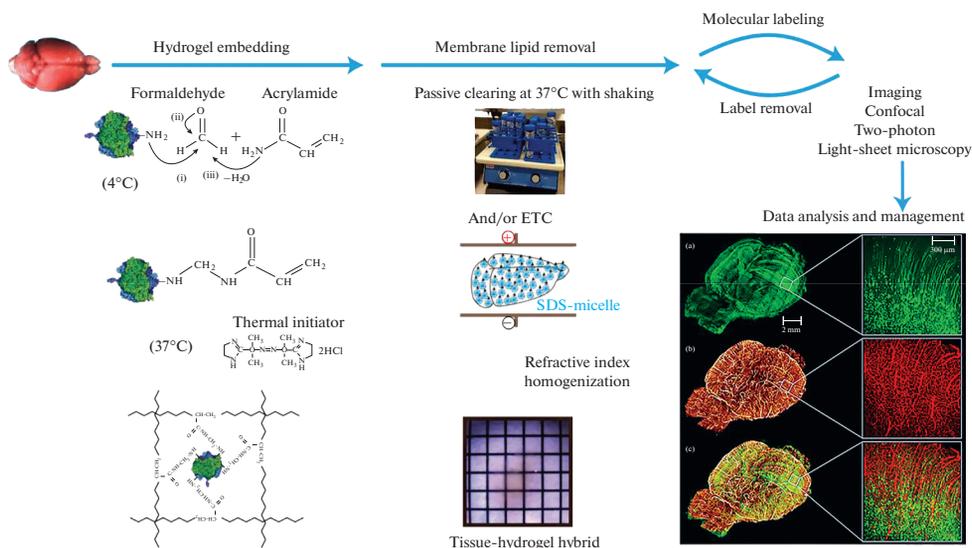


Рис. 8. Схема техники CLARITY для получения оптической прозрачности тканей. При 0 ~ 4°C параформальдегид, акриламид и бис-акриламид вводятся животному путем перфузии через сердце. После того, как белки и нуклеиновые кислоты полностью фиксируются параформальдегидом, образец ткани нагревают до 37°C, вызывая полимеризацию акриламида и бис-акриламида. Внутри ткани образуется гидрогель, сохраняющий информацию о локализации белков и нуклеиновых кислот. Применение анионного поверхностно-активного вещества додецилсульфата натрия для удаления фосфолипидов в образце дополнительно обеспечивает соответствие показателя преломления образца, так что оптическая проницаемость его значительно увеличивается [31, 103].

мальдегид и термический инициатор. Затем образец инкубируют при 37°C, чтобы обеспечить формирование волокнистой сети, которая сохраняет молекулярную структуру. Липиды в ткани удаляют с использованием пассивной термической элиминации в очищающем растворе на основе сильных ионных детергентов (SBS; 4%-ный додецилсульфат натрия с буфером) при 37°C. Электрофоретическая очистка применяется для получения полного “гибрида” ткани с гидрогелем. Наконец, повторные молекулярные маркировки и их удаление выполняются для образцов ткани и оптической микроскопии, используя далее для визуализации в различных целях [102].

Описанная технология визуализации имеет несколько преимуществ. Используя гидрогели, встроенные в ткани для фиксации белков и нуклеиновых кислот, она может создавать оптически прозрачные, но структурно неповрежденные ткани органов с сохранением молекулярной и структурной организации. Прозрачный орган можно многократно окрашивать, маркировать и визуализировать, используя для маркировки различные типы клеток и идентификации молекулярных мишеней в мозге; удается не только сохранять непрерывность структуры органа, но и отслеживать нейроны внутри мозга с помощью 3D-визуализации [103, 119]. CLARITY и его различные модернизированные версии могут быть использованы для реконструкции толстых неповрежденных тканей в сочетании с различными системами микроскопии, обеспечивая тем самым

идеальные возможности для изучения физиологической архитектуры структурно сложных центральных сетевых систем [119]. Например, эта технология позволяет анализировать нейронные цепи в мозге мыши и тонкие различия в этих цепях, наблюдая связи между клетками, характеризуя субклеточную структуру и, кроме того, обеспечивая возможность изучения химических ассоциаций между белковыми комплексами, нуклеиновыми кислотами и нейротрансмиттерами.

Картирование системы сосудистой сети головного мозга мыши с использованием CLARITY было выполнено для оценки структурных трансформаций всей цереброваскулярной системы в модели мышинного инсульта [124]. Комбинируя количественные методы CLARITY и 3D-структуры церебральной микрососудистой системы на мышинной модели с глиомой и у здоровых животных были визуализированы в 3D и количественно проанализированы на предмет их связи с клетками глиобластомы; это продемонстрировало разницу между опухолевой тканью в областях серого и белого вещества и показало паттерн клеток глиобластомы, проникающих в паренхиму мозга, что послужило основой для изучения патофизиологических механизмов глиом и их микроокружения [31, 53].

Пассивная CLARITY (ПАСТ) – это быстрая и эффективная техника наблюдения прозрачности тканей [119]. Когда реагент ПАСТ вводили в мозжечок или субдуральную канюлю над обонятель-

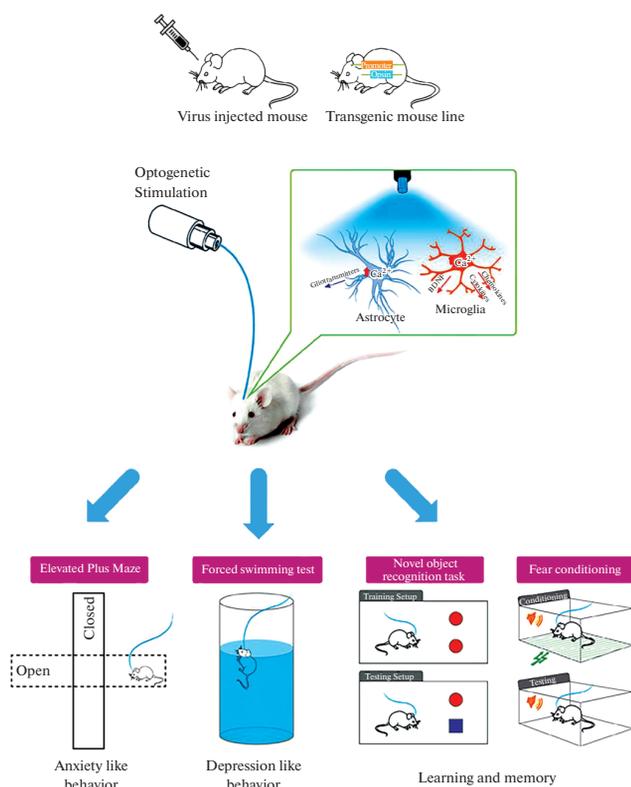


Рис. 9. Схема оптогенетического исследования *in vivo*, посвященного изучению функций глии в механизмах высшей нервной деятельности. Используя вирусные векторы или трансгенных мышей, глиальные клетки экспрессировали ген опсина, специфичный для определенного типа клеток. На мышах была проведена серия поведенческих тестов с целью оценки *in vivo* изменений функций глии, вызванных оптогенетической активацией/ингибированием. Функцию глиальных клеток при тревожных расстройствах можно оценить с помощью перекрестного лабиринта, основанного на отвращении мышей к открытому пространству, и теста принудительного плавания, часто используемого поведенческого критерия для анализа поведения, связанного с депрессией. Чтобы оценить воспоминания об узнавании и отвращении, можно использовать эти поведенческие тесты и задачи по распознаванию новых объектов для регулирования страха [25].

ной луковицей, он быстро транспортировался к полушариям через систему кровообращения или спинномозговой жидкости, таким образом, достигался системный клиренс и маркировка центральных структур, этот вывод расширил приложения для CLARITY. ПАСТ доказал свою эффективность в обеспечении прозрачности мозга мышей при сохранении информации об РНК и обеспечении максимальной глубины изображения, пользуясь для изучения структуры и функций центральной нервной системы у мышей, крыс и нескольких водных животных [50, 111]. Сочетание ПАСТ с флуоресцентной маркировкой для наблюдения за нейронами и митохондри-

альными белками в тканях мозга мыши и человека проявило дефекты дыхательной цепи, связанные с “митохондриальными заболеваниями”, что позволило изменить понимание сложных патологических метаморфоз этого семейства болезней [84].

Другой улучшенный метод CLARITY был использован для изучения плотности парвальбумин-позитивных промежуточных нейронов в генетической мышиной модели шизофрении, вызванной микроделецией Df (h15q13) [15]. Результаты показали значительное снижение плотности парвальбумин-позитивных нейронов в коре головного мозга мыши, что позволило выяснить патофизиологические механизмы этой модели заболевания. Кроме того, CLARITY и оптическая микроскопия использовались для картирования входов и выходов дофаминовых нейронов в интактном мозге мыши [70]. Исследования показали, что функциональная специализация дофаминовой системы происходит из области вентрального сегмента и компактной части черной субстанции, где наблюдались дофаминергические нейроны (или ниже по течению от этих областей), и что регуляция активности подмножеств этих клеток проецируется на хвост стриатума, отличаясь от такового у других клеточных субпопуляций [115].

Оптогенетика

Карл Дайссерот, невролог, участвующий в первоначальном развитии CLARITY, и Эд Бойден – пионеры в фотогенетике. В 2005 г. лаборатория Дайссерота достигла серьезных результатов в области регуляции нервных функций, экспрессируя белки в нервных клетках, которые реагируют на световую стимуляцию различных длин волн, открывая эру прецизионных манипуляций с мозгом. С тех пор исследования межнейронного взаимодействия были сосредоточены на изучении причинно-следственной связи между конкретными нервными цепями и функциями мозга. Уже более десяти лет оптогенетические методы используются для изучения новых способов лечения различных заболеваний и состояний, включая эпилепсию, болезнь Паркинсона и БА [82, 88, 91, 118]. Например, оптогенетика была применена в мышиной модели АД. Мыши модели АД (APP/PS1) были скрещены с мышами ArcCreERT2 для получения генов потомков. Линия ArcCreERT2 позволяет сравнивать неизменно помеченные яйцеклетки, активированные во время кодирования и экспрессии памяти [30]. Затем мышей-потомков скрещивали с мышами ROSA26-CAG-stopfllox-ChR2 (H134R)-EYFP (Ai32) для получения мышей модели ADP/PS1 × ArcCreERT2 × канал-родопсин (ChR2) АД. Впоследствии изучилась пространственная, фобическая и когнитивная память. Удалось обнаружить, что у мышей с АД,

Таблица 1. Сравнение преимуществ четырех описанных технологий

Категории	Масс-спектрометрическая визуализация	MPT	CLARITY	Оптогенетика
Пространственно-временное разрешение	Молекула	Межклеточное пространство	Клеточная или субклеточная структура	Электрическая активность в миллисекундах или субмиллисекундах
Масштаб изображения	Срез мозга	Весь мозг	Весь мозг	Срез мозга
Живая ткань	—	+	—	+
Трассировка нейронных цепей	—	+	—	+

Знак “+” означает, что соответствующая технология квалифицирована, а знак “—” обратное.

Использованию технологий визуализации в самых широких областях физиологии в настоящее время уделяется явно недостаточное внимание. С непрерывным развитием и оптимизацией этих технологий восстановится возможность использования их в комбинации для достижения многоуровневой визуализации, что может революционизировать исследования наук о жизни, в первую очередь, их физиологический форватер.

экспериментально фиксируются разные варианты фобической памяти по сравнению с контрольными мышами (рис. 9). Фотогенетическая стимуляция нейронов в зубчатой извилине инициировала восстановление памяти и реактивировала нейронные цепи мышей AD, которые ранее были активированы во время кодирования. Такие результаты предполагают, что активация ранее изученных следов памяти в зубчатой извилине может улучшить когнитивные нарушения и что оптогенетическая стимуляция зубчатой извилины открывает новые направления в исследованиях и лечении AD [83].

Сравнительно недавно исследователи из Массачусетского технологического института и Парижского университета Декарта успешно повысили точность существующих фотогенетических методов, объединив новый светочувствительный белок soCoChR с двухфотонной компьютерной голографией путем светочувствительных манипуляций с классом нейронов, сократив таким образом время отклика до 1 мс, что позволило манипулировать независимыми клеточными ансамблями и отдельными клетками с целью изучения их взаимодействия.

Табл. 1 подчеркивает и сравнивает сильные и слабые стороны четырех различных методов MALDI-TOF MSI, обеспечивая одновременную визуализацию разнообразной информации о пространственном распределении молекул, что позволяет с высокой пропускной способностью оценивать множество мишеней и проводить поиск лекарств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный в рамках гранта РФФИ № 21-15-00209 обзор продолжает обсуждение смыслов и инструментов, ориентированных на анализ моле-

кулярно-клеточных и системных механизмов нейропластичности и роли этого императива в формировании т.н. “интерактивного мозга” [2–5, 66]. Основным инструментом исследований по-прежнему остается фМРТ-ЭЭГ синергия и количественный МРТ-мониторинг как числовое выражение пластичности. Главное действующее лицо — феномен функциональной коннективности (ФК), а основным местом, в котором развиваются события и которое всегда является источником визуализации — нейрососудистое сцепление (НСС), и его неизменные функционалы — нейронный комплекс, астроцитарная глия и сосудистый компонент.

1. ФК — это совокупность характеристик, определяющих параметры формирования новых нейросетей — продуктов фМРТ; интенсивность формирования связей между мозговыми структурами, рост аксонов и создание новых конфигураций, описываемых в лексике трактографии. Это придает количественный характер формату пластичности, позволяет визуализировать и оценить скоростные параметры вновь возникающих проводящих каналов. Элементы сетей, их узловые характеристики становятся “мишенями” когнитивного и любого иного, в частности, лекарственного, управления.

2. Микроструктурная изменчивость нейронного пула НСС теперь оценивается на базе современных технологий количественного фМРТ: картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ) и диффузий молекул воды, последнее в связи с построением куртозис-структур.

3. Предлагаемые современные количественные технологии МРТ основаны на методах быстрого картирования МПФ и диффузионных характеристик, всесторонне верифицированных в последние годы, они обеспечивают наиболее точный и эффективный по времени подход к изучению нор-

мального и аномального развития мозгового вещества и готовы к клинической апробации.

Совокупность этих средств позволяет прикоснуться к проблеме НСС на уровне его макро- и микроскопических следствий. НСС становится предметом клинического внимания и, таким образом, приобретает числовое выражение и визуализационные контуры, становясь интерпретируемыми “симптомами” эффективности восстановления нарушенных морфо-функциональных механизмов мозга.

4. В 2012 г. Ярных (2018) был предложен принципиально новый способ одноточечного МПФ-картирования, который преодолевает многочисленные ограничения: обладает приемлемым для клиники временем сканирования, высокой количественной точностью и отличным качеством изображений, методически разработан и апробирован в пре- и постнатальных нейроисследованиях, гистологически верифицирован на мышинных моделях. Этот метод трехмерного картирования МПФ с высоким разрешением основан на одноточечном подходе с использованием минимально возможного количества исходных изображений, что значительно сокращает время сканирования. Для получения одной МПФ-карты требуется всего четыре исходных изображения – МТ-взвешенное эталонное изображение без внерезонансного насыщения, протон- и Т1-взвешенное изображение [122].

5. Региональный кровоток, способы визуализации его *in vitro* и *in vivo* предлагается исследовать, используя варианты получения оптической прозрачности, позволяющей в срезах контролировать динамику сосудистого русла.

6. Следует понимать, что в традиционный контекст нейрофизиологического поиска, реализуемого фМРТ, органично включается феномен миелинизации, его нарушение играет критическую роль в обеспечении нервной передачи, формировании новых межструктурных связей, их прочности и пластичности, обеспечивая при этом быстропроводящие коммуникации. Прижизненное картирование миелинизации прошло несколько этапов понимания и освоения, последний из которых базируется на многокомпонентном анализе релаксационных кривых в режиме T_2 , где одна из компонент ассоциирована с водной фракцией, связанной с миелином.

6. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), к сожалению, не попадает в перечень обязательных технологий, несмотря на хорошо разработанные исследовательские и математические алгоритмы, а также очевидную необходимость присутствия МРС при наблюдении за динамикой физиологически активных “продуктов”, сопровождающую формирование новых сетей в процессе обучения в томографе [5]. Принципиаль-

ной представляется возможность, используя МРС, локализовать нейротрансмиттеры, определяющие работоспособность НСС. Речь идет как о месте ГАМК в организации контура, реализующего параметры кровотока в регионах интереса, так и об исследуемых изменениях метаболитов, прямо или косвенно связанных с метаболитами нейропластичности – конкретно на территории НСС в цепи ГАМК–глутаматергические нейроны–астроциты–сосудистый компонент, ответственный за локальную гемодинамику [9].

И еще о не менее важном: в физиологической науке полисистемный и многофункциональный подход к любым проблемам был постоянным императивом. Физиология как главная наука о жизни всегда нарушала территории, как будто предназначенные и “отведенные” ей, заимствуя при этом новейшие технологии и экспериментальный инструментарий для проникновения вглубь явлений, определявших затем формирование нового функционального аппарата или совершенствуя уже предсуществующий. Сила “привычки” часто уводила нашу область интересов от новых идей, несвойственных установленному “порядку” и новых экспериментальных решений. Предлагаемый обзор – одна из попыток напомнить, что то время безвозвратно ушло, физиология восстанавливает свою заметную роль концентратора новейших сведений о живом и способах превращения этих сведений в инструмент познания человеческой сущности во всех ее проявлениях.

При поддержке гранта РФФИ № 21-15-00209.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коростышевская А.М. Диагностические возможности магнитно-резонансной спектроскопии (обзор перспективных направлений) // Медицинская визуализация. 2007. № 3. С. 130–143.
2. Лисачев П.Д., Мельников М.Е., Штарк М.Б. Генетические аспекты фМРТ исследований головного мозга // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51. С. 58–71. <https://doi.org/10.31857/S0301179820010075>
3. Мельников М.Е., Штарк М.Б. Нейровизуализационные исследования идентичности // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 4. С. 15–27.
4. Мельников М.Е., Штарк М.Б. Функциональная магнитнорезонансная томография и динамическая нейроанатомия аддитивных расстройств // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 4. С. 51–69.
5. Мельников М.Е., Штарк М.Б., Савелов А.А., Брюль А. Биоуправление по сигналу фМРТ, регистрируемому в реальном времени: новое поколение нейротерапии // Журн. высш. нервн. деят. 2017. Т. 67. № 1. С. 1–30.
6. Рогожников О.С., Ивашкина О.И., Торопова К.А., Солотёнков М.А., Федотов И.В., Анохин К.В. Исследование активности нейронов ретроспленальной коры методом оптоволоконной фотомет-

- рии при обследовании нового пространства и объектов у мышей // В сб. Оптогенетика. 2020. II Всерос. Науч. Конф. с междунар. участием и Школа по современным методам неинвазивного контроля нейрональной активности / Сборник научных трудов. Санкт-Петербург. 2020. С. 47–48.
7. Соколова О.О., Штарк М.Б., Лисачев П.Д. Нейрональная пластичность и экспрессия генов // Успехи физиол. наук. 2010. Т. 41. № 1. С. 26–44.
 8. Тоноян А.С. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография: новый метод характеристики структурной организации мозгового вещества (предварительные результаты у здоровых добровольцев) // Радиология – Практика. 2015. Т. 1. № 49. С. 57–67.
 9. Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки. Успехи физиол. наук. 2012. Т. 43. № 1. С. 3–29.
 10. Ait-Belkacem R., Berenguer C., Villard C. et al. MALDI imaging and in-source decay for top-down characterization of glioblastoma // Proteomics. 2014. № 14. P. 1290–1301.
 11. Andrew J. Steven, Jiachen Zhuo, Elias R. Melhem Diffusion Kurtosis Imaging: An Emerging Technique for Evaluating the Microstructural Environment of the Brain // Neuroimaging/Head and Neck Imaging. 2013. P. 26–33. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11365>
 12. Apšvalka D., Gadie A., Clemence M., Mullins P.G. Event-related dynamics of glutamate and BOLD effects measured using functional magnetic resonance spectroscopy (fMRS) at 3T in a repetition suppression paradigm // Neuroimage. 2015. № 118. P. 292–300.
 13. Arab A., Wojna-Pelczar A., Khairnar A. et al. Principles of diffusion kurtosis imaging and its role in early diagnosis of neurodegenerative disorders // Brain Res. Bull. 2018. № 139. P. 91–98.
 14. Asemi A., Ramaseshan K., Burgess A. et al. Dorsal anterior cingulate cortex modulates supplementary motor area in coordinated unimanual motor behavior // Front. Hum. Neurosci. 2015. № 9. P. 1–10.
 15. Bastrup J., Larsen P.H. Optimized CLARITY technique detects reduced parvalbumin density in a genetic model of schizophrenia // J. Neurosci. Methods. 2017. № 283. P. 23–32.
 16. Bednařík P. et al. Neurochemical and BOLD responses during neuronal activation measured in the human visual cortex at 7 Tesla // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2015. № 35. P. 601–610.
 17. Bell T. et al. In vivo Glx and Glu measurements from GABA-edited MRS at 3 T // NMR Biomed. 2021. № 34. P. 1–11.
 18. Bell T., Stokoe M., Harris A.D. Macromolecule suppressed GABA levels show no relationship with age in a pediatric sample // Sci. Rep. 2021. № 11. P. 6–12.
 19. Benitez A., Fieremans E., Jensen J.H. et al. White matter tract integrity metrics reflect the vulnerability of late-myelinating tracts in Alzheimer's disease // Neuroimage Clin. 2014. № 4. P. 64–71.
 20. Bhattacharyya P.K., Phillips M.D., Stone L.A. et al. Sensorimotor cortex gamma-aminobutyric acid concentration correlates with impaired performance in patients with MS // Am. J. Neuroradiol. 2013. № 34. P. 1733–1739.
 21. Carlred L., Michno W., Kaya I. et al. Probing amyloid-beta pathology in transgenic Alzheimer's disease (tgArcSwe) mice using MALDI imaging mass spectrometry // J Neurochem. 2016. № 138. P. 469–478.
 22. Cerruti C.D., Benabdellah F., Laprevote O. et al. MALDI imaging and structural analysis of rat brain lipid negative ions with 9-aminoacridine matrix // Anal Chem. 2012. № 84. P. 2164–2171.
 23. Chen X. et al. Regional GABA Concentrations Modulate Inter-network Resting-state Functional Connectivity // Cereb. Cortex. 2019. V. 29. № 11. P. 1607–1618. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy059>
 24. Cheung J.S., Wang E., Lo E.H. et al. Stratification of heterogeneous diffusion MRI ischemic lesion with kurtosis imaging // Stroke. 2012. № 43. P. 2252–2254.
 25. Cho W.H., Barcelon E., Lee S.J. Optogenetic glia manipulation: possibilities and future prospects // Exp. Neurobiol. 2016. № 25. P. 197–204.
 26. Chung K., Deisseroth K. CLARITY for mapping the nervous system // Nat. Methods. 2013. № 10. P. 508–513.
 27. Chung K., Wallace J., Kim S.Y. et al. Structural and molecular interrogation of intact biological systems // Nature. 2013. P. 497: 332.
 28. Deelchand D.K., Marjańska M., Henry P.G., Terpstra M. MEGA-PRESS of GABA+: Influences of acquisition parameters // NMR Biomed. 2021. № 34. P. e4199.
 29. Denis Le Bihan How MRI Makes the Brain Visible // Electronic Supplementary Material. 2020. P. 201–212. https://doi.org/10.1007/978-981-13-7908-6_20
 30. Denny C.A., Kheirbek M.A., Alba E.L. et al. Hippocampal memory traces are differentially modulated by experience, time, and adult neurogenesis // Neuron. 2014. № 83. P. 189–201.
 31. Di Giovanna A.P., Tibo A., Silvestri L. et al. Whole-brain vasculature reconstruction at the single capillary level // SciRep. 2018. № 8. P. 12573. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30533-3>
 32. Dilillo M., Ait-Belkacem R., Esteve C. et al. Ultra-high mass resolution MALDI imaging mass spectrometry of proteins and metabolites in a mouse model of glioblastoma // Sci. Rep. 2017. № 7. P. 603.
 33. Draper A. et al. Increased GABA contributes to enhanced control over motor excitability in tourette syndrome // Curr. Biol. 2014. № 24. P. 2343–2347.
 34. Duncan N.W., Wiebking C., Northoff G. Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans—A review of multimodal imaging studies // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2014. № 47. P. 36–52.

35. *Duncan N.W., Zhang J., Northoff G., Weng X.* Investigating GABA concentrations measured with macromolecule suppressed and unsuppressed MEGA-PRESS MR spectroscopy and their relationship with BOLD responses in the occipital cortex // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2019. № 50. P. 1285–1294.
36. *Falangola M.F., Jensen J.H., Babb J.S. et al.* Age-related non-Gaussian diffusion patterns in the prefrontal brain // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2008. № 28. P. 1345–1350.
37. *Falangola M.F., Jensen J.H., Tabesh A. et al.* Nongaussian diffusion MRI assessment of brain microstructure in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Magn. Reson. Imaging.* 2013. № 31. P. 840–846.
38. *Gong N.J., Wong C.S., Chan C.C. et al.* Correlations between microstructural alterations and severity of cognitive deficiency in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a diffusional kurtosis imaging study // *Magn. Reson. Imaging.* 2013. № 31. P. 688–694.
39. *Gu M. et al.* GABA editing with macromolecule suppression using an improved MEGA-SPECIAL sequence // *Magn. Reson. Med.* 2018. № 79. P. 41–47.
40. *Gussew A. et al.* Time-resolved functional 1H MR spectroscopic detection of glutamate concentration changes in the brain during acute heat pain stimulation // *Neuroimage.* 2010. № 49. P. 1895–1902.
41. *Hanrieder J., Ljungdahl A., Andersson M.* MALDI imaging mass spectrometry of neuropeptides in Parkinson's disease // *J. Visualized Experiments* 2012. <https://doi.org/10.3791/3445>
42. *Hansen B., Lund T.E., Sangill R., Jespersen S.N.* Experimentally and computationally fast method for estimation of a mean kurtosis // *Magn. Reson. Med.* 2013. № 69. P. 1754–1760.
43. *Harris A.D. et al.* Multi-regional investigation of the relationship between functional MRI blood oxygenation level dependent (BOLD) activation and GABA concentration // *PLoS One.* 2015. № 10. P. 1–17.
44. *Harris A.D., Puts N.A.J., Barker P.B., Edden R.A.E.* Spectral-editing measurements of GABA in the human brain with and without macromolecule suppression // *Magn. Reson. Med.* 2015. № 74. P. 1523–1529.
45. *Harris A.D., Saleh M.G., Edden R.A.E.* Edited 1H magnetic resonance spectroscopy in vivo: Methods and metabolites // *Magn. Reson. Med.* 2017. № 77. P. 1377–1389.
46. *Hou J., Wang W., Quan X., Liang W. et al.* Quantitative visualization of dynamic tracer transportation in the extracellular space of deep brain regions using tracer-based magnetic resonance imaging // *Med. Sci. Monit.* 2017. № 23. P. 4260–4268.
47. *Hui E.S., Fieremans E., Jensen J.H. et al.* Stroke assessment with diffusional kurtosis imaging // *Stroke.* 2012. № 43. P. 2968–2973.
48. *J Vis Exp. Hong J.H., Kang J.W., Kim D.K. et al.* Global changes of phospholipids identified by MALDI imaging mass spectrometry in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Lipid. Res.* 2016. № 57. P. 36–45.
49. *Jensen J.H., Helpert J.A., Ramani A. et al.* Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging // *Magn. Reson. Med.* 2005. № 53. P. 1432–1440.
50. *Jensen K.H.R., Berg R.W.* Advances and perspectives in clear- ing using CLARITY // *J. Chem. Neuroanat.* 2017. № 86. P. 19–34.
51. *Kaya I., Zetterberg H., Blennow K., Hanrieder J.* Shedding light on the molecular pathology of amyloid plaques in transgenic Alzheimer's disease mice using multimodal MALDI imaging mass spectrometry // *ACS Chem. Neurosci.* 2018. № 9. P. 1802–1817.
52. *Kiemes A. et al.* GABA, Glutamate and Neural Activity: A Systematic Review With Meta-Analysis of Multimodal 1H-MRS-fMRI Studies // *Frontiers in Psychiatry.* 2021. № 12. P. 644315.
53. *Lagerweij T., Dusoswa S.A., Negrean A. et al.* Optical clearing and fluorescence deep-tissue imaging for 3D quantitative analysis of the brain tumor microenvironment // *Angiogenesis.* 2017. № 20. P. 533–546.
54. *Lauterbur P.C.* Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance // *Nature.* 1973. № 242. P. 190–191. <https://doi.org/10.1038/242190a0>
55. *Lazar M., Jensen J.H., Xuan L., Helpert J.A.* Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging // *Magn. Reson. Med.* 2008. № 60. P. 774–781.
56. *Lee C.Y., Bennett K.M., Debbins J.P.* Sensitivities of statistical distribution model and diffusion kurtosis model in varying microstructural environments: a Monte Carlo study // *J. Magn. Reson.* 2013. № 230. P. 19–26.
57. *Le Bihan D.* Apparent diffusion coefficient and beyond: what diffusion MR imaging can tell us about tissue structure // *Radiology.* 2013. № 268. P. 318–322.
58. *Lei Y., Han H., Yuan F., Javeed A., Zhao Y.* The brain interstitial system: anatomy, modeling, in vivo measurement, and applications // *Prog. Neurobiol.* 2017. № 157. P. 230–246.
59. *Levar N., Van Leeuwen J.M.C., Puts N.A.J. et al.* GABA concentrations in the anterior cingulate cortex are associated with fear network function and fear recovery in humans // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. № 11. P. 1–13.
60. *Li K., Han H., Zhu K. et al.* Real-time magnetic resonance imaging visualization and quantitative assessment of diffusion in the cerebral extracellular space of C6 glioma-bearing rats // *Neurosci. Lett.* 2013. № 543. P. 84–89.
61. *Liu H.H., Zhou Y.M., Wang J.Y. et al.* N-Phenyl-2-naphthylamine as a novel MALDI matrix for analysis and in situ imaging of small molecules // *Anal. Chem.* 2018. № 90. P. 729–736.
62. *Liu R.Z., Fan C.X., Zhang Z.L. et al.* Effects of Di-3-n-butylphthalide on cerebral ischemia infarction in rat model by mass spectrometry imaging // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. № 18.

63. Liu X., Madhankumar A.B., Miller P.A. et al. MRI contrast agent for targeting glioma: interleukin-13 labeled liposome encapsulating gadolinium-DTPA // *Neuro-Oncology*. 2016. № 18. P. 691–699.
64. Lombart V., Trejo S.A., Bronsoms S. et al. Profiling and identification of new proteins involved in brain ischemia using MALDI-imaging-mass-spectrometry // *J. Proteome*. 2017. № 152. P. 243–253.
65. Lohr K.M., Masoud S.T., Salahpour A., Miller G.W. Membranetransporters as mediators of synaptic dopamine dynamics: implications for disease // *Eur. J. Neurosci*. 2017. № 45. P. 20–33.
66. Melnikov M.Ye. The Current Evidence Levels for Biofeedback and Neurofeedback Interventions in Treating Depression: A Narrative Review // *Hindawi Neural Plasticity Volume 2021, Article ID 8878857*. P. 1–31. <https://doi.org/10.1155/2021/8878857>
67. Spampinato M.V., Chan C., Jensen J.H. et al. Diffusional Kurtosis Imaging and Motor Outcome in Acute Ischemic Stroke // *American J. Neuroradiology*. 2017. V. 38. № 7. P. 1328–1334.
68. Maria Y.L. et al. Simultaneous quantification of GABA, Glx and GSH in the neonatal human brain using magnetic resonance spectroscopy // *Neuroimage*. 2021. № 233. P. 117930.
69. Marsman A., Emir U., Rowland L.M. et al. Functional Magnetic Resonance Spectroscopy: The ‘New’ MRS for Cognitive // *Neuroscience and Psychiatry Research*. 2018. № 9. P. 1.
70. Menegas W., Bergan J.F., Ogawa S.K. et al. Dopamine neurons projecting to the posterior striatum form an anatomically distinct subclass // *Elife*. 2015. № 4.
71. Mescher M., Merkle H., Kirsch J. et al. Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression // *NMR Biomed*. 1998. № 11. P. 266–272.
72. Mikkelsen M., Harris A.D., Edden R.A.E., Puts N.A.J. Macromolecule-suppressed GABA measurements correlate more strongly with behavior than macromolecule-contaminated GABA+ measurements // *Brain Res*. 2018. № 1701. P. 204–211.
73. Mikkelsen M., Singh K.D., Sumner P., Evans C.J. Comparison of the repeatability of GABA-edited magnetic resonance spectroscopy with and without macromolecule suppression // *Magn. Reson. Med*. 2016. P. 946–953.
74. Moriah E. Thomason Development of Brain Networks In Utero: Relevance for Common Neural Disorders // *Human Prenatal Brain Network Development*. 2020. № 88. P. 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.02.007>
75. Mullins P.G. Towards a theory of functional magnetic resonance spectroscopy (fMRS): A meta-analysis and discussion of using MRS to measure changes in neurotransmitters in real time // *Scand. J. Psychol*. 2018. № 59. P. 91–103. <https://doi.org/10.1111/sjop.12411>
76. Mullins P.G., Rowland L.M., Jung R.E., Sibbitt W.L. A novel technique to study the brain’s response to pain: Proton magnetic resonance spectroscopy // *Neuroimage*. 2005. № 26. P. 642–646.
77. Munyeza C.F., Shobo A., Baijnath S. et al. Rapid and widespread distribution of doxycycline in rat brain: a mass spectrometric imaging study // *Xenobiotica*. 2016. № 46. P. 385–392.
78. Northoff G. et al. GABA concentrations in the human anterior cingulate cortex predict negative BOLD responses in fMRI // *Nat. Neurosci*. 2007. № 10. P. 1515–1517.
79. Nucifora P.G., Verma R., Lee S.K., Melhem E.R. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity // *Radiology*. 2007. № 245. P. 367–384.
80. Oakley H., Cole S.L., Logan S. et al. Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer’s disease mutations: potential factors in amyloid plaque formation // *J. Neurosci*. 2006. № 26. P. 10129–10140.
81. Oeltzschner G. et al. Hadamard editing of glutathione and macromolecule-suppressed GABA // *NMR Biomed*. 2018. № 31. P. 1–8.
82. Paz J.T., Davidson T.J., Frechette E.S. et al. Closed-loop optogenetic control of thalamus as a tool for interrupting seizures after cortical injury // *Nat. Neurosci*. 2013. № 16. P. 64–70.
83. Perusini J.N., Cajigas S.A., Cohensedgh O. et al. Optogenetic stimulation of dentate gyrus engrams restores memory in Alzheimer’s disease mice // *Hippocampus*. 2017. № 27. P. 1110–1122.
84. Phillips J., Laude A., Lightowers R. et al. Development of passive CLARITY and immunofluorescent labeling of multiple proteins in human cerebellum: understanding mechanisms of neurodegeneration in mitochondrial disease // *Sci. Rep*. 2016. № 6.
85. Qing H. Neural changes in Alzheimer’s disease from circuit to molecule: perspective of optogenetics // *Neurosci Biobehav Rev*. 2017. № 79. P. 110–118.
86. Ren R., Shi C., Cao J. et al. Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract of safflower against neurotoxin-induced cellular and animal models of Parkinson’s disease // *Sci. Rep*. 2016. № 6. P. 22135.
87. Rothman D.L., Behar K.L., Hyder F., Shulman R.G. In vivo NMR Studies of the Glutamate Neurotransmitter Flux and Neuroenergetics: Implications for Brain Function // *Annual Review of Physiology*. 2003. № 65. P. 401–427.
88. Roy D.S., Arons A., Mitchell T.I. et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer’s disease // *Nature*. 2016. № 531. P. 508–512.
89. Schaller B., Meke R., Xin L. et al. Net increase of lactate and glutamate concentration in activated human visual cortex detected with magnetic resonance spectroscopy at 7 tesla // *J. Neurosci. Res*. 2013. № 91. P. 1076–1083.
90. Schaller B., Xin L., O’Brien K. et al. Are glutamate and lactate increases ubiquitous to physiological activa-

- tion? A 1H functional MR spectroscopy study during motor activation in human brain at 7Tesla // *Neuroimage*. 2014. № 93. P. 138–145.
91. *Seeger-Armbruster S., Bosch-Bouju C., Little S.T. et al.* Patterned, but not tonic, optogenetic stimulation in motor thalamus improves reaching in acute drug-induced Parkinsonian rats // *J. Neurosci*. 2015. № 35. P. 1211–1216.
 92. *Shi C., Lei Y., Han H. et al.* Transportation in the interstitial space of the brain can be regulated by neuronal excitation // *Sci. Rep*. 2015. № 5. P. 17673.
 93. *Song G., Luo T., Dong L., Liu Q.* Extracellular diffusion quantified by magnetic resonance imaging during rat C6 glioma cell progression // *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2017. № 50. P. e5403.
 94. *Stan A.D. et al.* Glutamate and GABA contributions to medial prefrontal cortical activity to emotion: Implications for mood disorders // *Psychiatry Res. – Neuroimaging*. 2014. № 223. P. 253–260.
 95. *Stanley J.A., Raz N.* Functional magnetic resonance spectroscopy: The ‘new’ MRS for cognitive neuroscience and psychiatry research // *Frontiers in Psychiatry*. 2018. № 9. P. 1.
 96. *Andrew J. Steven, Jiachen Zhuo, Elias R. Melhem* Diffusion Kurtosis Imaging: An Emerging Technique for Evaluating the Microstructural Environment of the Brain / 2014. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11365>
 97. *Sui P., Watanabe H., Artemenko K. et al.* Neuropeptide imaging in rat spinal cord with MALDI-TOF MS: method development for the application in pain-related disease studies // *European J. Mass Spectrometry*. 2017. № 23. P. 105–115.
 98. *Szczepankiewicz F., Lött J., Wirestam R. et al.* Variability in diffusion kurtosis imaging: impact on study design, statistical power and interpretation // *Neuroimage*. 2013. № 76. P. 145–154.
 99. *Tabesh A., Jensen J.H., Ardekani B.A., Helpert J.A.* Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging // *Magn. Reson. Med*. 2011. № 65. P. 823–836.
 100. *Tatti R., Haley M.S., Swanson O.K. et al.* Neurophysiology and Regulation of the Balance Between Excitation and Inhibition in Neocortical Circuits // *Biological Psychiatry*. 2017. № 81. P. 821–831.
 101. *Taylor R. et al.* Increased glutamate levels observed upon functional activation in the anterior cingulate cortex using the Stroop Task and functional spectroscopy // *Neuroreport*. 2015. № 26. P. 107–112.
 102. *Ter-Pogossian M.M., Phelps M.E., Hoffman E.J. et al.* A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT) // *Radiology*. 1975. № 114. P. 89.
 103. *Tomer R., Ye L., Hsueh B., Deisseroth K.* Advanced CLARITY for rapid and high-resolution imaging of intact tissues // *Nat. Protoc*. 2014. № 9. P. 1682–1697.
 104. *Touboul D., Brunelle A., Laprevote O.* Mass spectrometry imaging: towards a lipid microscope? // *Biochimie*. 2011. № 93. P. 113–119.
 105. *Towner R.A., Smith N., Doblaz S. et al.* In vivo detection of c-Met expression in a rat C6 glioma model // *J. Cell. Mol. Med*. 2008. № 12. P. 174–186.
 106. *Tu M.C., Huang S.M., Hsu Y.H. et al.* Discriminating subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer’s disease by diffusion kurtosis imaging in segregated thalamic regions // *Hum. Brain Mapp*. 2021. № 42. P. 2018–2031.
 107. *Tuch D.S., Reese T.G., Wiegell M.R., Wedeen V.J.* Diffusion MR of complex neural architecture // *Neuron*. 2003. № 40. P. 885–895.
 108. *Tuch D.S.* Q-ball imaging // *Magn. Reson. Med*. 2004. № 52. P. 1358–1372.
 109. *Vegvari A.* Drug localizations in tissue by mass spectrometry imaging // *Biomark Med*. 2015. № 9. P. 869–876.
 110. *Violante I.R. et al.* GABA deficit in the visual cortex of patients with neurofibromatosis type 1: Genotype-phenotype correlations and functional impact // *Brain*. 2013. № 136. P. 918–925.
 111. *Wan P., Zhu J., Xu J., Li Y. et al.* Evaluation of seven optical clearing methods in mouse brain // *Neurophotonics*. 2018. № 5. P. 035007.
 112. *Wang J.J., Lin W.Y., Lu C.S. et al.* Parkinson disease: diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging // *Radiology*. 2011. № 261. P. 210–217.
 113. *Wang J.S.H., Freitas-Andrade M., Bechberger J.F. et al.* Matrix-assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry of intraperitoneally injected danegaptide (ZP1609) for treatment of stroke-reperfusion injury in mice // *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2018. № 32. P. 951–958.
 114. *Wedeen V.J., Wang R.P., Schmahmann J.D. et al.* Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers // *Neuroimage*. 2008. № 41. P. 1267–1277.
 115. *Willard A.M., Gittis A.H.* DOPAMINE SYSTEM mapping neural circuits with CLARITY // *Elife*. 2015. № 4. P. 11409.
 116. *Wu E.X., Cheung M.M.* MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization // *NMR Biomed*. 2010. № 23. P. 836–848.
 117. *Yakovlev A. et al.* The Effect of Visual Stimulation on GABA and Macromolecule Levels in the Human Brain in vivo // *Biophys. (Russian Fed)*. 2020. № 65. P. 51–57.
 118. *Yan X., Zhou M., Ying L. et al.* Evaluation of optimized b-value sampling schemas for diffusion kurtosis imaging with an application to stroke patient data // *Comput. Med. Imaging. Graph*. 2013. № 37. P. 272–280.
 119. *Yang B., Treweek J.B., Kulkarni R.P. et al.* Single-cell phenotyping within transparent intact tissue through whole-body clearing // *Cell*. 2014. № 158. P. 945–958.
 120. *Yang Q., Song D., Yan X., Zhou M. et al.* Evaluation of optimized b-value sampling schemas for diffusion kurtosis imaging with an application to stroke patient data //

- Comput. Med. Imaging. Graph. 2013. № 37. P. 272–280.
121. *Yano K., Takimoto S., Motegi T. et al.* Role of P-glycoprotein in regulating cilnidipine distribution to intact and is-chemic brain // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* 2014. № 29. P. 254–258.
122. *Yarnykh, V.L., Prihod'ko, I.Y., Savelov, A.A., Korostyshevskaya, A.M.* // Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping. *American Journal of Neurology.* 2018. 39(7), 1341–1348.
123. *Yoshida M., Hori M., Yokoyama K. et al.* Diffusional kurtosis imaging of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: preliminary clinical experience // *Jpn. J. Radiol.* 2013. № 31. P. 50–55.
124. *Zhang L.Y., Lin P., Pan J.J. et al.* CLARITY for high-resolution imaging and quantification of vasculature in the whole mouse brain // *Aging Dis.* 2018. № 9. P. 262–272.
125. *Zhuo J., Xu S., Proctor J.L. et al.* Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker for reactive astrogliosis in traumatic brain injury // *Neuroimage.* 2012. № 59. P. 467–477.

Forgotten Steps of Neuroimaging

A. A. Savelov¹, E. D. Petrovsky¹, A. M. Korostyshevskaya¹, and M. B. Shtark^{2, #}

¹ *International Tomographic Center” SB RAS, Novosibirsk, Russia*

² *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Research Institute of Molecular Biology and Biophysics), Novosibirsk, Russia*

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

Abstract—The improvement of neuroimaging technology today largely determines the trend of further development and opportunities in various areas of neuroscience. Neuroimaging technologies are converted from service attributes into an obligatory component of research regulations. There appeared fundamentally new studies and applied research; in particular, we can detect a tendency towards online scenarios using the fMRI signal both in the traditional way as a visual tool and as a target that organizes inter-active neuro research of varying degrees of complexity and different thematic orientations. Tempted by real time, visualization technologies based on fundamental mathematical and physical principles were forgotten (especially in Russian publications), such as: mass spectrometric imaging (MSI), kurtosis scanning, magnetic resonance imaging (MRI) based on indicators, tissues optical transparency, functional multinuclear calcium imaging, spectroscopy in the near-infrared region. All those methods increase the competence in understanding the key mechanisms of higher nervous activity, and directly influence the effectiveness of a wide range of neurotherapeutic interventions. The review examines the biophysical and physiological principles underlying some of these imaging methods that are unforgivably little used and that we refer to the category of “forgotten”, and describes the options for their application for the execution of physiological tasks and clinical decisions.

Keywords: neuroimaging, diffusion kurtosis scanning, kurtosis, MR spectroscopy, CLARITY, MASS-spectrometry, stroke, functional MRI

УДК 621.821.6

ИНТЕГРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ КОРТИКО-СТРИО-ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА

© 2021 г. С. В. Альбертин*

ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: salber1@rambler.ru

Поступила в редакцию 14.04.2021 г.

После доработки 30.04.2021 г.

Принята к публикации 20.05.2021 г.

В статье обсуждаются нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе пространственно-временной интеграции различных структур мозга и физиологических систем организма при выполнении разных форм мотивированного целенаправленного поведения.

Ключевые слова: кортико-стрио-таламо-кортикальная система, процессы интеграции и реинтеграции, предпусковая интеграция, целенаправленное поведение, ориентация в пространстве и времени

DOI: 10.31857/S0301179821040032

КОРТИКО-СТРИО-ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА: АНАТОМИЯ И СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

При изучении интегративных функций головного мозга важное значение имеет выяснение сложных взаимоотношений различных областей коры больших полушарий с подкорковыми ядерными структурами – базальными ганглиями (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, ограда), а также тесно связанными с ними структурами среднего мозга: субталамусом, прилежащим ядром, вентральной покрывкой и черной субстанцией. Базальные ганглии, по определению И.П. Павлова [27] “являются вместе со зрительным бугром ближайшими подкорковыми образованиями, представляющими собой субстрат сложнейших безусловных рефлексов и первую инстанцию для сложных отношений организма с окружающей средой...”.

Основными компонентами базальных ганглиев являются дорсальный и вентральный стриатум и бледный шар – globus pallidum (GP). Дорсальный стриатум образован хвостатым ядром (n. caudatus) и скорлупой (putamen). Вентральный стриатум представлен прилежащим ядром (n. accumbens), состоящим из двух частей – ядра (core part) и оболочки (shell part). Бледный шар (GP) состоит из внутреннего (GPi) и внешнего (GPe) сегментов, известных под названием дорсального паллидума (DP) и вентрального паллидума (VP). Черная субстанция (SN), вентральная тегментальная область (VTA) и субталамическое ядро (STN), учитывая их взаимные тесные связи с основными

структурами базальных ганглиев, считаются ассоциированными базальными ганглиозными образованиями. Черная субстанция состоит из двух частей: компактной (SNpc) и ретикулярной (SNpr) [110]. Ядра базальных ганглиев образуют частично замкнутые нейрональные петли с неокортексом и таламусом (рис. 1).

Нейроны большинства областей неокортекса проецируются в стриатум [67]. Сенсомоторные субталамические структуры также непосредственно контактируют со стриатумом, или иннервируют другие таламические области, которые проецируются на стриатум [102]. В отличие от дорсального стриатума, вентральный отдел стриатума (n. accumbens) получает Glu-ергические проекции из префронтальной коры (PFC), субкулиарной области гиппокампа (SHS), амигдалы (AMY) и DA-ергические проекции из лимбической структуры среднего мозга – вентральной тегментальной области (VTA). Нейроны стриатума проецируются на GP или SNpr, которые посылают свои проекции в таламические ядра, после чего проецируются обратно в лобную кору. Вентральный стриатум (n. accumbens) посылает ГАМК-ергические проекции в вентральный паллидум, нейроны которого проецируются в дорсо-медиальное ядро (DM) таламуса. Последний посылает Glu-проекции в префронтальную кору. Проекция нейронов неокортекса, субталамуса и таламуса являются активизирующими (Glu-ергические), а проекционные нейроны стриатума, GP и SNR – тормозными (ГАМК) проекциями. Активность различных областей неокортекса влияет на активность базальных ган-

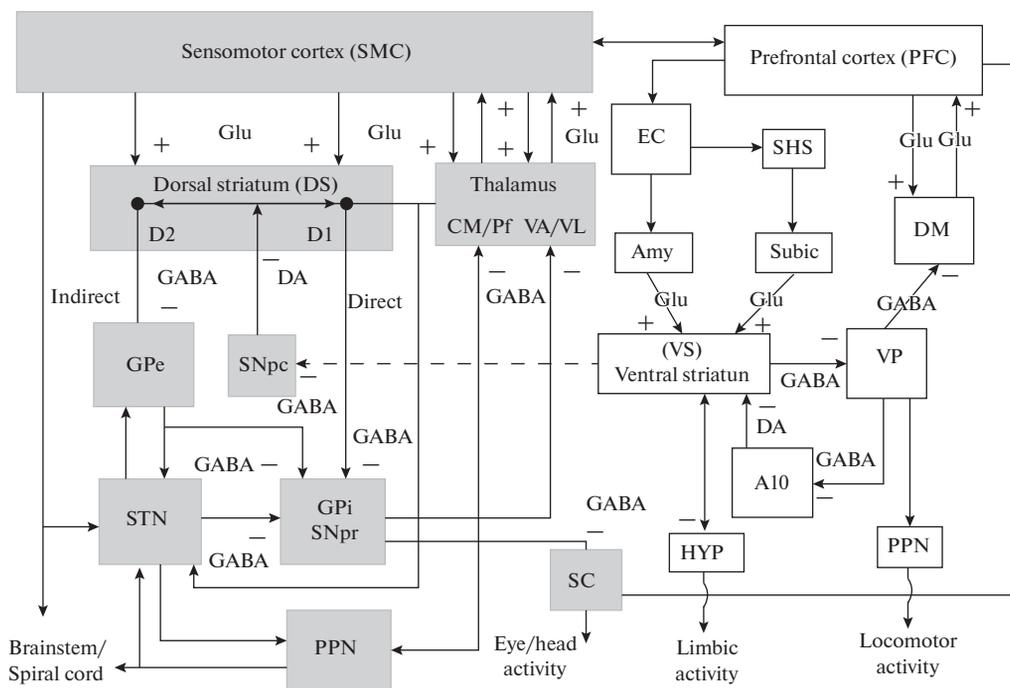


Рис. 1. Связи дорсального и вентрального стриатума с двигательными, сенсомоторными и лимбическими структурами мозга. SMC – сенсомоторная кора; DS – дорсальный стриатум (каудатопутамен); GPe – внешний сегмент бледного шара; GPi – внутренний сегмент бледного шара; VA/VL – вентральное переднее и вентральное латеральное ядра таламуса; CM/Pf – интраламнарные ядра таламуса. STN – субталамус; SNpc – компактная область черной субстанции; SNpr – ретикулярная область черной субстанции; PPN – ножково-мостовое ядро; PFC – префронтальная кора; VS – вентральный стриатум (прилежащее ядро); EC – энторинальная кора; SHS – септо-гиппокампальная система; Subic – суббукулярная область гиппокампа; Amy – амигдала; DM – дорсо-медиальное ядро таламуса; VP – вентральный паллидум; A10 – отдел A10 вентральной тегментальной области (VTA); SC – верхний бугорки четверохолмия; STN – субталамус; HYP – гипоталамус. Нейрональные структуры дорсального (“моторного”) отдела стриатума для отличия от структур вентрального (“лимбического”) отдела стриатума на схеме выделены тоном. Пунктирной линией отмечены кратчайшие нейрональные проекции между вентральным и дорсальным отделами стриатума. Нейромедиаторы: DA – дофамин; GABA – гамма-аминомасляная кислота; GLU – глутамат.

глиев, которые, в свою очередь, модулируют моторную и ассоциативные области коры головного мозга. Положительная модуляция, осуществляемая таламическими нейронами в лобной коре, находится под ингибирующим контролем GPi и SNr. Это торможение может быть заблокировано прямым путем, либо усилено косвенным путем. Прямой путь – проекции стриатума на GPi/SNr. Непрямой путь формируется нейронами стриатума, которые проецируются на STN, посылающий эфферентные проекции на нейроны GPe. Последний затем посылает проекции на GPi/SNr и GPe, а STN посылает взаимные проекции на многие ядра этой нейрональной системы, работая, таким образом, как ретрансляционные станции. Дофаминергические нейроны среднего мозга проецируются, главным образом, в стриатум. Дофамин, высвобождаемый этими нейронами, активизирует прямой путь и ингибирует косвенный путь, воздействуя на “D1-подобные” (D1 и D5) или “D2-подобные” (D2, D3 и D4) дофаминовые рецепторы соответственно. Оба действия приводят к модуляции моторных и когнитивных функ-

ций лобной коры [45, 61, 67, 110]. Разделение прямых и непрямых путей, по-видимому, является неполным, причем многие проекционные нейроны стриатума оказывают экспрессию как на D1, так и на D2 рецепторы [125]. В этих случаях в каждой субпопуляции нейронов может преобладать одно семейство дофаминовых рецепторов.

Почти 95% нейронов стриатума состоят из ГАМК-ергических проекционных нейронов, называемых средними шипиковыми нейронами (MSNs). Другие нейроны стриатума – это интернейроны, которые взаимодействуют и модулируют активность MSNs, включая парвальбумин-содержащие, ГАМК-высвобождающие интернейроны; соматостатин-позитивные интернейроны и гигантские холинергические нешипиковые интернейроны, также называемые тонически активными нейронами – TANs [88, 114, 127]. Однородность цитоархитектуры стриатума ясно выражена. MSN клетки прямого и не прямого путей гомогенно смешаны [76, 77]. При этом MSNs нейроны образуют участки бедных ацетилхолинэстеразой, но богатых μ-опиоидными рецепторами

областей, называемых стрисомами (striosomes), которые окружены плотными богатыми ацетилхолинэстеразой матрицами [79].

Ключевой структурой базальных ганглиев является стриатум. Практически все модальности кортикальных областей проецируются на стриатум. Сенсомоторные, ассоциативные или лимбические кортикальные проекции в стриатуме существуют в виде множества параллельных сегрегированных нейрональных петель [45, 46, 66, 67, 87].

Изучение проекций первичной соматосенсорной и моторной коры обезьян на стриатум, проведенные Флагерти и Грейбил [72, 73] показали, что единицы различных модальностей соматосенсорной и моторной информации, закодированные в разных областях коры, могут проецироваться на одну и ту же область стриатального матрикса. Авторы назвали каждую область матрикса, представляющую часть тела, матрицей. Кортиковые области, кодирующие, например, моторные и сенсорные свойства (болевая, температурная и мышечная чувствительность), могут накладываться друг на друга в одной матрице. При этом авторы обнаружили несколько матрисом в стриатуме, кодирующих одну и ту же функциональную часть тела. Это указывает на то, что области коры, представляющие часть тела, проецируются на несколько матрисом в стриатуме. В этом отношении распределение матрисом в стриатуме представляет собой мозаику из множества сенсомоторных единиц, которые могут быть многократно представлены.

Концепция кортикостриатальной конвергенции и дисперсного повторения матрисом в стриатуме противоположна концепции разделенных, сегрегированных и параллельных кортико-стриатных петель. В настоящее время ведутся споры о том, какая из этих концепций лучше объясняет кортико-стриатальное функционирование [58, 77]. Следует, однако, отметить, что кортико-стриатная конвергенция может быть неполной и, безусловно, неоднородной по всему стриатуму.

Вышеописанные физиологические, анатомические и гистохимические исследования среди изученных структур головного мозга выделяют кортико-стрио-таламо-кортикальную систему мозга, состоящую из ряда параллельных, функционально сегрегированных петель, которые связывают различные области коры, базальные ганглии, ядра таламуса и мезолимбические структуры среднего мозга и возвратно фокусируются на различных участках префронтальной коры. Имея сенсорный вход, опосредованный импульсацией, поступающей из таламуса, прямые и опосредованные эфферентные выходы на структуры, участвующие в регуляции двигательных, лимбических и локомоторных функций организма, данная система может играть ведущую роль в интеграции различных

структур мозга и всего организма при выполнении мотивированного целенаправленного поведения. Очевидно, что для выполнения этой задачи в различные фазы планируемого поведения нейроны головного мозга, находящиеся в сегрегированных параллельных нейрональных сетях и петлях, включая мозаики распределенных в стриатуме матрисом, должны объединяться в функциональные блоки, определяющие формирование доминантного состояния центров и вектора целенаправленного поведенческого акта в данной конкретной ситуации и в данное время.

В дальнейших разделах статьи будут рассмотрены нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе пространственно-временной интеграции различных структур мозга и физиологических систем организма при выполнении разных форм мотивированного целенаправленного поведения.

НАРУШЕНИЯ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВЫКЛЮЧЕНИЯ КОРЫ И РАЗЛИЧНЫХ ПОДКОРКОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

В отличие от выраженной органической патологии базальных ганглиев, сопровождаемой возникновением экстрапирамидных двигательных расстройств и развитием таких тяжелых заболеваний, как хорей, атетоз, болезни Паркинсона и Альцгеймера, экспериментаторы, исследующие зависимость нарушений интегративной деятельности мозга после оперативного выключения коры и различных подкорковых образований, входящих в состав кортико-стрио-таламо-кортикальной системы мозга, выявили ряд интересных особенностей, зависящих от размера и характера повреждения мозговой ткани. Отмечено, что при сравнительно небольших (локальных) повреждениях исследуемой структуры мозга, как правило, трудно выявить однозначные изменения поведения, а если они наблюдаются, то отличаются вариативностью и быстро проходят (компенсируются) за счет оставшихся интактными клеток этой структуры мозга. Показательным примером восстановления (реинтеграции) функций при локальных повреждениях мозга являются исследования, показывающие отсутствие каких-либо изменений двигательной активности и поведения у животных при повреждении дофаминергических нейронов черной субстанции — *substantia nigra*, если количество сохранившихся клеток не падает ниже 20% от общего числа нейронов этого образования среднего мозга [59, 115]. По данным Э. Кастанеда [59], при снижении числа неповрежденных нигральных ДА-клеток до 5–15% у животных наблюдались отчетливые, но быстро проходящие изменения поведения и двигательной

активности, при этом внеклеточное содержание стриатного дофамина возвращалось к дооперационному уровню, и лишь при 95–100% повреждении ДА нейронов указанные нарушения приобрели необратимый характер [59].

Следует отметить, что при моделировании патологии нервной системы путем значительных повреждений, или полном разрушении структуры (минус функции ядра), получаемые нарушения поведения опосредованы не только разрушением тестируемого ядра, но и расстройствами, связанными с разрывом многочисленных афферентных и эфферентных путей, связывающих выключаемое ядро с другими образованиями мозга, возможными сопутствующими повреждениями соседних структур мозга, а также осложняются последствиями, обусловленными общей тяжелой реакцией организма на травму мозга и посттравматической интоксикацией.

Попытки экспериментаторов исследовать функции мозга путем использования менее травматического обратимого (холодового) выключения тестируемых областей неокортекса и подкорковых структур [13, 32] дали неожиданные результаты. Так, опыты В.А. Сосенкова [32] показали, что условная пищевая реакция, выработанная у кошек при холодном выключении височной коры пропадает после включения раннее охлаждавшихся отделов коры. Это опыты позволили сделать важный вывод: *формирование условного рефлекса у подопытных кошек при модельном упрощении анатомической организации мозга может происходить при интеграции оставшихся интактными образований мозга, которая, однако, разрушается при последующем включении височной коры, то есть создании новых (плюс функция височной коры) межструктурных взаимоотношений мозга.*

Полученные данные дали возможность Н.Ю. Беленкову [14] обосновать представление о системной организации целостного мозга, впервые сформулированного Л.С. Выготским еще в 1934 г., который отмечал, что *“...функция мозга, как целого, представляет собой продукт интегративной деятельности расчлененных, дифференцированных и снова иерархически объединенных между собой функций отдельных участков мозга”* [19]. При этом по Выготскому [19] специфическая функция каждой особой межцентральной системы заключается прежде всего в обеспечении совершенно *новой продуктивной*, а не только тормозящей и возбуждающей деятельности низших центров, формы сознательной деятельности.

Дальнейшие нейрофизиологические исследования, выполненные с использованием системного подхода [11, 14, 33] позволили упрочить представление о мозге как особой сверхсистеме, состоящей из макро- и микросистем и сетей взаимосвязанных нервных клеток и ядерных образо-

ваний головного мозга. При этом исследователи [12, 29, 33, 35] основную роль в организации различных форм интегративного поведения отводили наличию многообразных корково-подкорковых систем: стриопаллидарной, nigro-стрио-nиграль-ной, стрио-таламо-кортикальной, амигдало-таламо-кортикальной и другим системам и подсистемам переднего мозга, характерной особенностью которых является наличие между структурами хорошо выраженных двусторонних связей (тормозных или активирующих), образующими данную систему.

Сравнительный анализ результатов проведенных нами модельных исследований, связанных с системным упрощением различных отделов нервной системы: перерезка кортико-спинальных проводящих путей [3, 41], повреждение неостриатума [2, 34, 126], нейрональная изоляция неокортекса [15–17] позволили выявить специфику соотношения структуры и функции на различных уровнях нервной системы – спинальном, подкорковом и корковом и их роль в реинтеграции утраченных функций. Показано, что компенсация нарушенных функций имела место во всех указанных опытах, но происходила при определенных условиях, с различной скоростью и с разной степенью выраженности. Наименьшая компенсация утраченных функций мозга наблюдалась при повреждениях на спинальном, а наиболее полная – на корковом уровне. При этом компенсация функций при повреждениях на подкорковом уровне (неостриатум), по сравнению со спинальным уровнем, в большей степени зависела от условий проведения опыта.

При интерпретации вышеуказанных данных важно учитывать, что, если в процессах структурно-функциональной реинтеграции центральной нервной системы, наблюдаемых при повреждениях на спинальном (кортико-спинальные проводящие пути) и подкорковом (неостриатум) уровнях, могут участвовать другие, оставшиеся интактными образования мозга, то при повреждениях на корковом уровне (нейрональная изоляция коры от подкорки) практически полная компенсация функций корковых нейронов происходит за счет своих внутренних резервов, связанными с высокими пластическими возможностями нейронально-изолированного неокортекса, сохранившегося многочисленных морфофункциональных связи между различными слоями коры и цитоархитектоническими полями неокортекса, а также трофические и гуморальные влияния *целого* организма [17].

Полученные результаты также показали, чем филогенетически моложе являются нейрональные образования, тем менее выражены последствия, связанные с нарушением их целостности и тем значительно больше должны быть усилия экспери-

ментатора для выявления морфофункциональных нарушений центральной нервной системы, другими словами, *чем генетически моложе изучаемое образование мозга, тем менее строгим является принцип локализации функций*. Это согласуется с клиническими наблюдениями [18], которые показывают, что в патогенезе многих заболеваний (Корсаковский синдром, болезни Альцгеймера, Хантингтона) у наблюдаемых пациентов в течение длительного периода времени могут отсутствовать симптомы заболевания и какие-либо жалобы на состояние здоровья, несмотря на наличие нейродегенеративных изменений, выявляемых в коре головного мозга при объективном диагностическом обследовании.

ПРОЦЕССЫ ПРЕДПУСКОВОЙ ИНТЕГРАЦИИ КОРТИКО-СТРИО-ТАЛАМО- КОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПОДГОТОВКЕ И ОСУЩЕСТВЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПОВЕДЕНИЯ

Наряду с изучением влияния оперативного повреждения различных отделов центральной нервной системы на нарушение упроченной интегративной деятельности мозга, важное значение имеет исследование физиологического процесса *предпусковой интеграции*, развиваемого во времени, и связанного с мобилизацией нервной, мышечной и вегетативной систем организма, необходимого для выполнения предстоящих действий. Следует подчеркнуть, что точный и надежный расчет времени – важный компонент не только пространственно-организованного, но и практически любого целенаправленного поведения у человека и животных. Подобно тому, как мозг содержит механизмы для отслеживания и ориентации тела в пространстве, он также должен уметь ориентироваться во времени. Обнаружение совпадений – интеграция одновременной активации нескольких входов – это предлагаемое решение вопроса о том, как мозг отслеживает продолжительность событий в диапазоне от секунд до минут с использованием нейронных процессов суб- и супraseкундного масштаба.

Структурно-функциональная организация кортико-стрио-таламо-кортикальной системы, имеющей прямое и опосредованное влияние на когнитивные процессы (внимание, память), а также на исполнительные элементы основных физиологических систем организма, играет ведущую роль в организации сложного процесса предпусковой интеграции, тесно связанного с формированием внутреннего торможения при временной отсрочке предстоящего действия.

Впервые на важность оценки времени организмом животного указал И.П. Павлов в 1903 году при проведении опытов с формированием классических слюноотделительных рефлексов и

желудочного сока у собак [27]. Павлов обнаружил, что, когда колокольчик – условный сигнал (У/С) регулярно звучит непосредственно перед кормлением, звук колокольчика в конечном итоге вызывает слюноотделение. При отставлении безусловного подкрепления (БУ/С) у собак слюноотделение происходило не в течение всего интервала условного сигнала, а преимущественно к концу интервала, при этом латентность слюноотделения увеличивалась как функция продолжительности между У/С и БУ/С. Более поздние исследования показали, что повреждение и электрическая стимуляция хвостатого ядра, орбитальной коры [21–23, 33, 126], а также гипоталамуса и амигдалы [91, 101], критически влияют на процесс классического обусловливания слюноотделения.

ЭЭГ-исследования слюноотделительного рефлекса, проведенные на собаках [33, 39, 126], позволили выявить фазность изменений кросскорреляции в стрио-таламо-кортикальных структурах в период изолированного действия условных раздражителей, что свидетельствует о динамичности процессов объединения компонентов ЭЭГ в общую систему временных функциональных связей (рис. 2). При выработанном рефлексе регистрировались общие ритмические процессы, в частности по δ - и θ -ритмам, между отдельными структурами системы. Важно отметить, что сдвиги суммарной электрической активности на условный сигнал были аналогичны тем, которые наблюдались при акте поедания пищи. Такое *опережающее воспроизведение паттернов ЭЭГ в хвостатом ядре, обусловленное анализом временных параметров условного сигнала, может свидетельствовать о способности нервных элементов стриатума формировать ответы по механизму опережающего возбуждения на предстоящее подкрепление*.

Способность торможения секреции слюны и желудочного сока при у/р задержке пищи сопровождается сложным процессом подготовки (предпусковой интеграции) исполнительных механизмов вырабатываемого условного рефлекса к моменту подачи отсроченного пищевого подкрепления, что играет важную роль в организации адаптивного пищевого поведения и сохранения нормального функционирования висцеральных органов животного в процессе интеграции исполнительных механизмов. Эксперименты, проведенные на крысах с регистрацией ДА-активности нейронов неостриатума показали градуальное повышение их активности при ожидании пищевого вознаграждения [94, 113], аналогичные результаты были получены в опытах на обезьянах при регистрации активности нейронов вентрального стриатума, получающими ДА-ергические проекции из вентральной тегментальной области мозга [64, 71, 90, 116]. При этом ожидание предстоящего подкрепления сопровождалось повышением секреции желудочного гормона – грелина (ghrelin), воздействующего

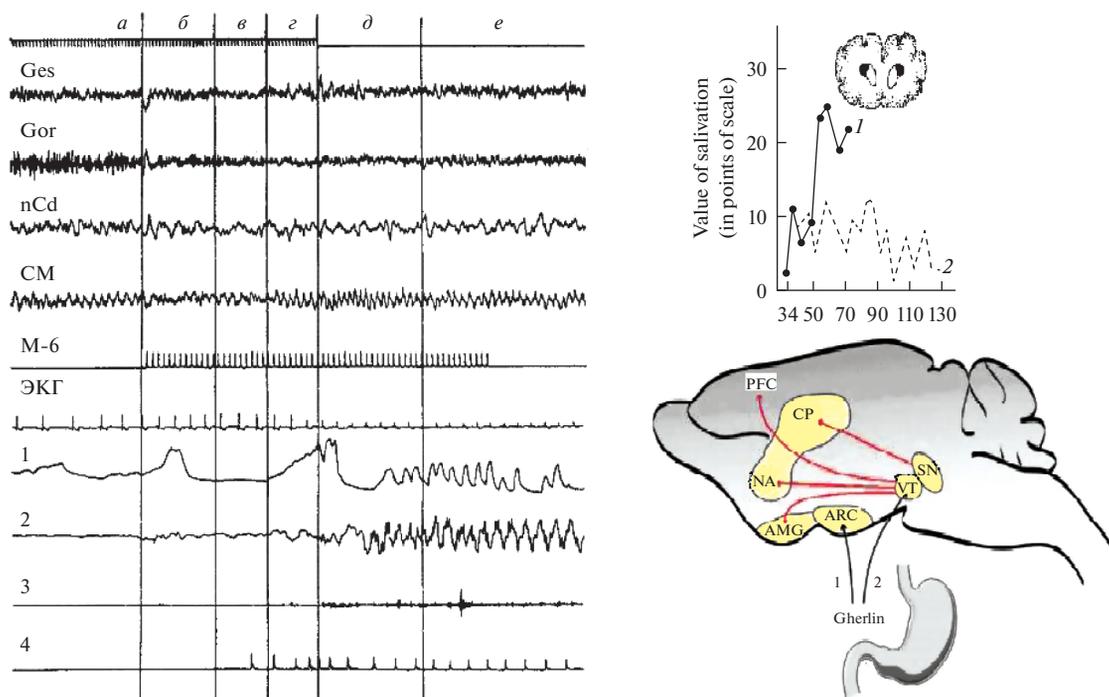


Рис. 2. Слева – Трехфазные изменения электрокаудотограммы собаки при изолированном действии пищевого условного раздражителя – М6 [33, 126]. а – фон; б – первая фаза изменения электрокаудотограммы; в – вторая фаза; г – третья фаза; д – М6 поедание пищи; е – последствие. Ges – gyrus ectosilvius; Gor – gyrus orbitalis; nCd – nucl. caudatus; CM – centrum medianum thalami. Вверху – отметка времени (0.1 с) и подачи кормушки; справа – калибровка амплитуды ЭЭГ (100мкВ). 1 – электрограмма дыхания; 2 – жевательные движения челюстей; 3 – общего движения собаки; 4 – регистрация капель слюны. Справа вверху – Динамика саливации при выработке секреторного у/р на предъявление позитивного сигнала у интактных (1) и каудатэктомированных (2) собак (вверху – локализация поврежденных хвостатого ядра). Внизу – Схематическое изображение гомеостатических (1) и ДА – ергических (вознаграждение/мотивация) проводящих путей (2); VT – вентральная тегментальная область, SN – черная субстанция, NA – прилежащее ядро, PFC – префронтальная кора, CP – каудато-путамен, AMG – амигдала, (ARC) – дугообразное ядро.

шего на нейрональную активность ДА-ергических нейронов среднего мозга, гипоталамус и дугообразное ядро [86, 97, 98, 128]. Таким образом, в механизме опережающего возбуждения на предстоящее пищевое подкрепление важную роль играет взаимодействие гомеостатических и ДА-ергических влияний, поступающих из мезолим-бических структур среднего мозга в дорсальные и вентральные отделы стриатума, амигдалу и префронтальную кору головного мозга. На рис. 2 дано схематическое изображение гомеостатических и ДА-ергических проводящих путей. Основные пути, вовлеченные в процесс пищевой мотивации – дофаминергические проекции вентральной тегментальной области (VT) и черной субстанции (SN), посылаемые соответственно в прилежащее ядро (NA), префронтальную кору (PFC) и каудато-путамен (CP). Пептидный гормон желудка грелин (ghrelin) активирует этот путь на уровне VTA/SN. Это обеспечивает потенциальную возможность для грелина обеспечить потребление пищи даже в том случае, когда дугообразное ядро – arcuate nucleus (ARC), или латеральный гипоталамус показывают состояние насыщения пищей. Это также

возможно, если грелин воздействует на пищевую мотивацию непрямым образом, например, активируя афферентный путь посредством μ - и NPY-опиоидных рецепторов [120, 121].

На важность предпусковой интеграции для подготовки исполнительных механизмов вырабатываемого пищедобывательного рефлекса к моменту подачи отсроченного подкрепления указывают проведенные нами опыты [1, 8] с отставлением пищевого подкрепления у кошек при реализации двигательного рефлекса удержания передней лапой выжатой педали до отмены действия условного раздражителя и подачи подкрепления (рис. 3). В результате проведенных исследований показано различное влияние стимуляции ДА-реактивной системы хвостатого ядра на два вида инструментальных условных рефлексов, различающихся по времени подачи безусловного подкрепления от начала действия условного раздражителя. В отличие от фазического условного рефлекса, где получение пищевого подкрепления осуществлялось непосредственно после выжима педали (на 1–2-й с действия условного раздражителя), в тоническом инструментальном рефлексе

выжим педали означал лишь принятие исходного положения, поддержание которого на период изолированного действия условного раздражителя составляло недейтельную фазу инструментального условного рефлекса. Приспособительное поведение животных в этом случае строилось на выработке запаздывающего торможения в период изолированного действия условного раздражителя. Следует подчеркнуть, что быстрая смена в течение одного сочетания противоположных по своему поведенческому выражению функциональных состояний: условнорефлекторного торможения — недейтельная фаза, связанная с удержанием педали рабочей лапой, и условнорефлекторного возбуждения — деятельная фаза, связанная с осуществлением той же конечностью пищедобывательной реакции, представляет сложную задачу в связи с высокой возбудимостью и подвижностью нервных процессов в двигательном анализаторе [25, 30]. Для ее успешного выполнения подопытным животным необходимо в недейтельную фазу инструментального условного рефлекса не только ограничить излишнюю локомоторную активность, но и осуществить сложный процесс подготовки двигательных исполнительных механизмов к предстоящей пищедобывательной реакции. Показателем этого процесса в наших опытах являлось четкое снижение тонической активности экстензора — *m. triceps brachii* рабочей конечности животного по мере изолированного действия зрительного условного раздражителя, т.е. наблюдалось перераспределение активности мышцы-антагониста, направленное на более адекватное выполнение двигательной пищевой реакции, запуск которой приурочен к моменту подачи пищевого подкрепления (рис. 3).

Как показали наши исследования, стимуляция ДА-реактивной системы хвостатого ядра не оказывала существенного влияния на реализацию и выработку инструментальных условных рефлексов на совпадающие раздражители. Вместе с тем инъекция дофамина критическим образом отразилась на осуществлении запаздывающих инструментальных условных рефлексов при ожидании отмены условного сигнала. У подопытных животных практически оказалось невозможным выработать тоническую фазу инструментального ответа при отставлении безусловного подкрепления более чем на 2–3 с. У кошек с предварительно упроченными запаздывающими инструментальными рефлексам при осуществлении условнорефлекторной деятельности наблюдались две формы расстройств недейтельной фазы инструментального условного рефлекса: 1) недейтельная фаза рефлекса заменялась быстрыми повторными выжимками педали рабочей конечностью (максимальное время удержания педали при этом составляло 2–3 с); 2) при замене недейтельной фазы инструментального рефлекса на деятель-

ную наблюдалось появление значительной задержки (250–450 мс) в осуществлении последующей пищедобывательной реакции. В обоих случаях у подопытных животных, по сравнению с контрольными, наблюдалась потеря способности приурочить пищедобывательную реакцию, осуществляемую рабочей конечностью, к моменту отмены условного сигнала и подаче безусловного подкрепления. Характер ЭМГ-нарушений, выявленных в недейтельную фазу инструментального рефлекса при стимуляции ДА-реактивной системы хвостатого ядра, позволяет предположить, что в основе вышеуказанных расстройств лежат нарушения нормального перераспределения тонической активности мышц-антагонистов рабочей конечности, связанные с подготовкой к захвату отставленного пищевого подкрепления. Между тем инъекция дофамина вызывает нарушение перестройки тонической активности мышцы-антагониста и сопутствующие двигательные расстройства лишь в недейтельную фазу запаздывающего инструментального рефлекса, причем, чем выше уровень исходной мотивации, тем эти нарушения значительнее. На важную роль уровня дофамина в регуляции функции стриатума, связанной с ограничением локомоторной активности при выполнении предстоящего условнорефлекторного ответа ранее указывали Э.Б. Арушанян и В.А. Отеллин [9].

Картина участия стриатного дофамина в регуляции запаздывающих инструментальных рефлексов будет неполной, если не рассмотреть связь выявленных двигательных расстройств с уровнем мотивационного возбуждения. В отличие от других видов внутреннего торможения (дифференцировочного, угасательного) при выработке запаздывающего торможения имеет место не полная отмена безусловного подкрепления, а лишь его отставление. Последнее ведет к возникновению дополнительного источника мотивационного напряжения, растущего по мере изолированного действия условного раздражителя и ожидания предстоящего подкрепления. Следовательно, для успешного выполнения запаздывающих инструментальных условных рефлексов наряду с мобилизацией двигательных исполнительных механизмов важное значение имеет процесс регуляции мотивационного возбуждения в недейтельной фазе рефлекса.

В условиях наших экспериментов трудно оценить характер влияния стриатного дофамина на процесс регуляции мотивационного возбуждения в недейтельной фазе запаздывающего инструментального рефлекса. Однако однонаправленность обоих процессов, их синхронное изменение по мере изолированного действия условного раздражителя предполагает наличие единого нейрохимического механизма, лежащего в основе подготовки как двигательного, так и вегетативного

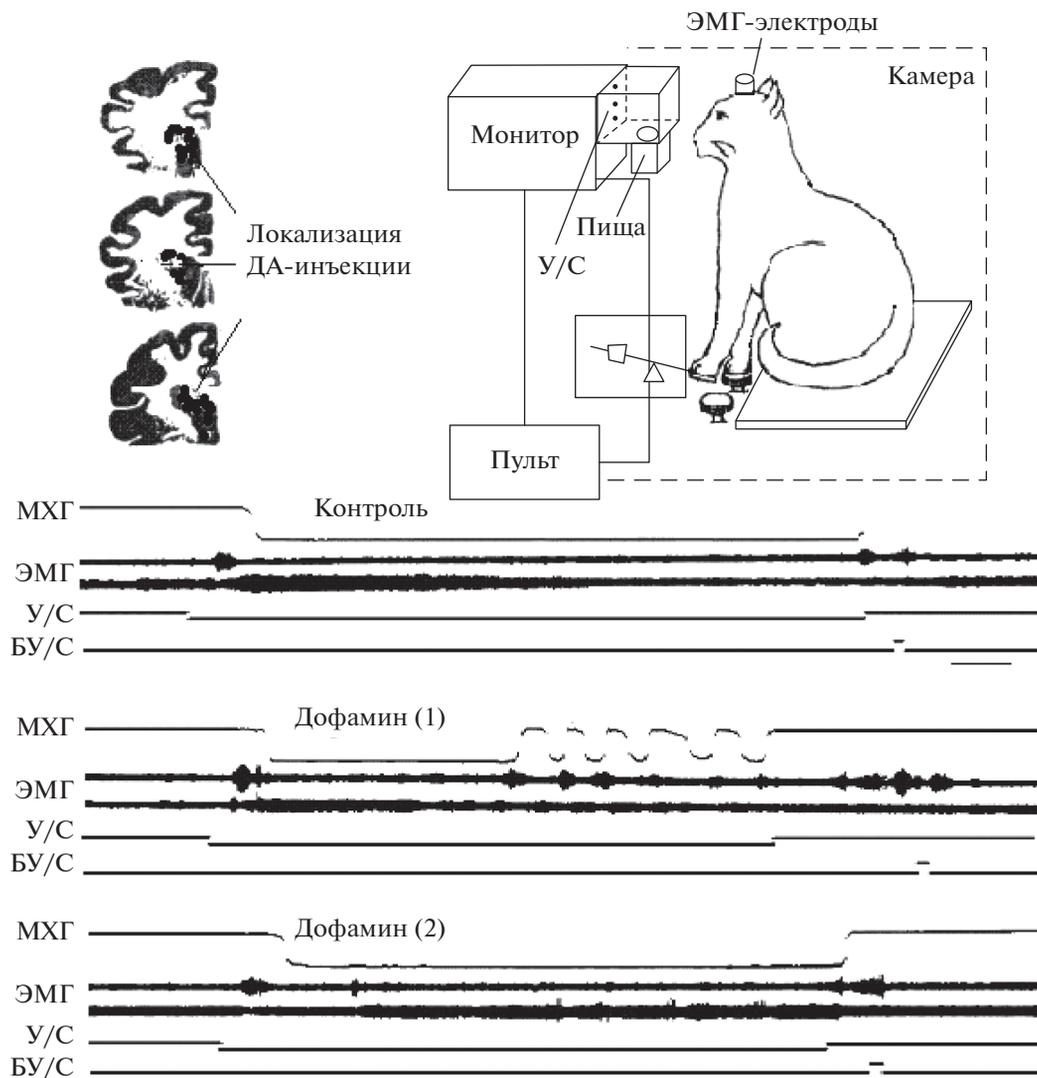


Рис. 3. Динамика предпусковой интеграции при реализации тонической двигательной реакции у животных после внутристриатной инъекции физиологического раствора (контроль) и нейромедиатора дофамина: ДА1 – исходная мотивация, ДА2 – после предварительного кормления [1, 8]. На электрограмме сверху вниз: механограмма (МХГ) движения рабочей лапы животного (выжима рычага манипулятора и его удержание в течение 8–12 с, необходимого для подачи пищи и ее захвата рабочей лапой); электромиограммы (ЭМГ) мышцы-сгибателя (*m. biceps brachii*) и мышцы-разгибателя (*m. triceps brachii*) рабочей лапы; У/С – условный сигнал; БУ/С – безусловный сигнал (подкрепление); отметка включения сенсорных сигналов. Калибровка времени – 1 с. Скорость движения на экране зрительных сигналов – $6^\circ/\text{с}$.

компонентов недействительной фазы инструментального запаздывающего условного рефлекса. В этой связи значительный интерес представляют исследования изменений метаболизма дофамина у кошек при выполнении инструментальной (*go-*, *no-go*) задачи, в которой основным условием получения животными пищевого подкрепления являлось воздержание от выполнения двигательной пищевой реакции в течение 7 с действия зрительного условного сигнала [89]. Показано, что из всех исследованных структур мозга (лобная кора, стриатум, миндалина, гиппокамп, таламус, гипоталамус, ядра шва среднего и продолговатого

мозга и моста) после достижения критерия обученности изменения (снижение содержания дофамина) наблюдались лишь в стриатуме и миндалине. Отметим также, что исследования инструментальных рефлексов у обезьян [108, 117, 118], проведенные с регистрацией электрической активности мышц рабочей и опорной лап животного, а также мышц туловища, подтвердили результаты наших опытов на кошках и собаках о критической роли ДА-реактивной системы стриатума в процессах синергической подготовки не только рабочих мышц конечности, но и перестройки ис-

ходной позы для выполнения предстоящих двигательных реакций [1, 8, 34].

Описанные нарушения классических секреторных и пищедобывательных рефлексов, выявленные при повреждении ядер стриатума, или их фармакологической стимуляции, а также изменения нейрональной активности DA-ергических нейронов вентрального стриатума, полученные при временной задержке подкрепления, показаны в опытах на разных видах животных: крысах [94, 113, 123], кошках [1, 8, 89], собаках [33, 39, 126] и обезьянах [90, 116, 118], что свидетельствует о ведущей роли стриатума и дофамина в сложном процессе предпусковой интеграции, связанной с оценкой временной последовательности условных раздражителей и подготовкой различных физиологических систем (сенсорной, гуморальной и двигательной) организма к выполнению предстоящих действий.

ОЦЕНКА ВРЕМЕНИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ОСУЩЕСТВЛЕНИИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЕДЕНИЯ И СИНХРОНИЗАЦИЯ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ, ОСУЩЕСТВЛЯЕМАЯ КОРТИКО-СТРИО-ТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ

При изучении поведения живого организма необходимо учитывать, что точный и надежный расчет времени – важный компонент не только пространственно-организованного, но и практически любого целенаправленного поведения. В отличие от других физических и перцептивных измерений, время действует повсеместно: все стимулы и действия имеют временную протяженность, а восприятие времени опирается на непрерывный опыт поведения у животных и человека [47, 57, 80, 93, 132]. Оценка времени занимает центральное место практически во всех формах адаптивного поведения, таких как избегание опасности, поиск пищи и общение, принятие решения о реагировании. Однако, в отличие от других основных измерений, для времени не существует специального органа чувств. Внутренне ощущаемое живыми организмами время – это эпифеномен функционирования мозга, который создается на основе индивидуального опыта, чтобы фиксировать последовательность событий [49, 80, 81, 96].

Подобно тому, как мозг содержит механизмы для отслеживания и ориентации тела в пространстве, он также должен уметь ориентироваться во времени. Обнаружение совпадений, интеграция одновременной активации нескольких входов – это предлагаемое решение вопроса о том, как мозг отслеживает продолжительность событий в диапазоне от секунд до минут с использованием нейронных процессов субсекундного масштаба.

Попытки ученых выявить нейрональный механизм оценки временных событий, восприни-

маемых животными, в основном, связаны с исследованием ритмически организованной активности нейронов стриатума и неокортекса [10, 31, 83, 99, 119].

В настоящее время наиболее популярным объяснением нейронной основы интервального времени, с точки зрения обнаружения совпадений колебательных процессов, является модель “частоты биений стриатума” – *Striatal Beat Frequency (SBF)* [95, 99, 109]. Модель SBF включает набор кортикальных нейронов-хронометристов, которые колеблются с регулярными, но разными частотами, что позволяет уникальному паттерну активации происходить в каждый момент времени (рис. 4). Эти паттерны активации проецируются на интеграторы стриатума, которые объединяют свою информацию с обратной связью (например, ввод вознаграждения) и формируют основу для определения временных интервалов. Независимые направления исследований сходятся в выводе о том, что функциональные цепи, состоящие из префронтальной коры, стриатума и таламуса, играют важную роль, как в восприятии времени, так и в измерении времени [48, 57, 62, 63, 84, 103].

Кортико-стриатная система соответствует функциональным компонентам модели SBF [99, 103], при этом осцилляторные нейроны коры и вознаграждения, поступающее от черной субстанции, интегрируются средними шипиковыми нейронами стриатума (MSN). Эти нейроны могут удерживать временные “воспоминания” через долгосрочную потенциацию с помощью дофамина и долгосрочную депрессию, возможно, через транспортровку рецептора α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты [60], модулирующего синаптические веса. Позже, когда такая же длительность сигнала снова синхронизируется, эти нейроны сравнивают текущий паттерн корковой активации с сохраненными “воспоминаниями”; если совпадение обнаружено, то шипиковые нейроны срабатывают, показывая, что заданная продолжительность истекла. Однако эти нейронные структуры, содержащиеся в кортико-стриатном образовании, могут быть не единственными, участвующими в интервальном времени. Следует отметить, что некоторые исследователи [31] полагают, что временные интервалы кодируются не путем возбуждения корковыми осцилляторами шипиковых клеток в стриатуме, а непосредственно в неокортексе, тогда как роль DA-зависимой модуляции корково-стриатных входов состоит в реорганизации активности выходных ядер базальных ганглиев, влияющей на время повторного возвращения возбуждения в кору, от которого зависит тактовая частота восприятия времени.

Описанная SBF-модель, основанная на согласованном взаимодействии дорсального отдела хвостатого ядра, таламуса, черной субстанции, лобной коры и выходных путей стриатума, в целом, удовлетворительно объясняет нейрональный механизм оценки времени при выполнении

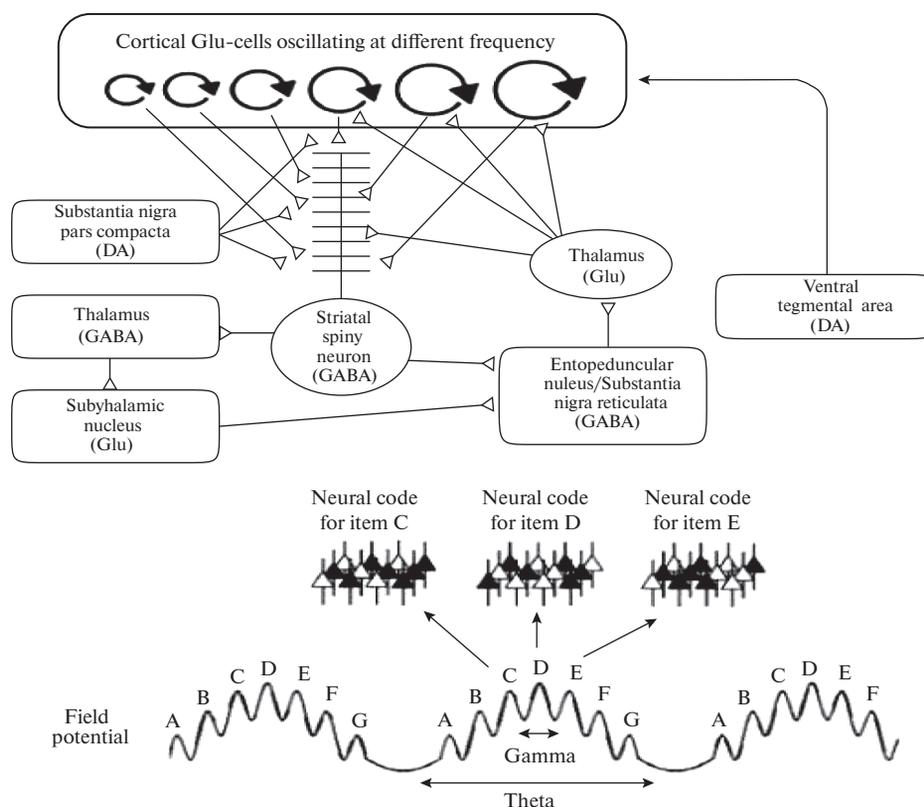


Рис. 4. Схематическое изображение взаимодействия нейронных структур стрио-таламо-кортикальной системы мозга в соответствии с SBF (striatal beat frequency)-моделью [99]. Верхний рисунок показывает, как кортикальные нейроны, колеблющиеся на разных частотах, проецируются на шипиковые нейроны стриатума. Набор осцилляторов, которые активны в момент соответствующего сигнала (например, смещение стимула), обеспечивает код длительности. Нижний рисунок иллюстрирует, как тета- и гамма-осцилляции коры могут лежать в основе поддержания представлений в рабочей памяти: отдельные элементы кодируются в пространственном паттерне клеток, запускаемых в течение данного гамма-цикла, с повторением всей последовательности на последующих тета-циклах и с емкостью STM, зависящей от количества элементов, которые могут быть “вписаны” в каждый тета-цикл. Путем моделирования авторами показано, что представления рабочей памяти и хронометраж могут быть закодированы в рамках одного осциллятора, причем различные размеры нейронных колебаний обеспечивают основу о деталях, порядке и длительности информации.

животным относительно простых форм секреторного и локального двигательного рефлексов.

Более сложные формы мотивированного поведения, связанные с ориентацией животных в пространстве и последовательной сменой тактики поведения, требуют координированной работы сенсорной, двигательной и гуморальной систем организма. В этих условиях оценка времени происходит в другом, супraseкундном масштабе времени, а поведенческий акт может быть разбит на несколько этапов поведения, последовательно приближающих животное к появлению целевого сигнала, связанного с предъявлением ожидаемого вознаграждения. При этом в оценке времени резко возрастает роль избирательного внимания и эпизодической памяти при выполнении последовательных этапов поведения [105].

В проведенных нами опытах [5–7, 42, 43, 131] по изучению поискового поведения крыс в 4-х рукавном лабиринте (рис. 5) животным в процес-

се поиска предпочитаемого подкрепления необходимо было последовательно реагировать на различные условнорефлекторные раздражители, сигнализирующие о приближении к моменту получения предпочитаемого (наибольшего) подкрепления: на изолированное предъявление локальных внутрилабиринтных сигналов, затем их одновременное включение, которое требует смены тактики поведения – поиску наибольшего подкрепления в лабиринте путем ориентации животных по экстралабиринтным навигационным сигналам, определяющим местонахождение в лабиринте предпочитаемой пищи. Очевидно, что в этом случае подкрепляющие аттрактивные свойства предпочитаемого подкрепления переносились на все вышеуказанные условнорефлекторные сигналы, предшествующие подкреплению, мотивационное значение которых усиливалось по мере поэтапного приближения животного к предпочитаемому наибольшему подкреплению. В наших опытах инвариантный памятный след на

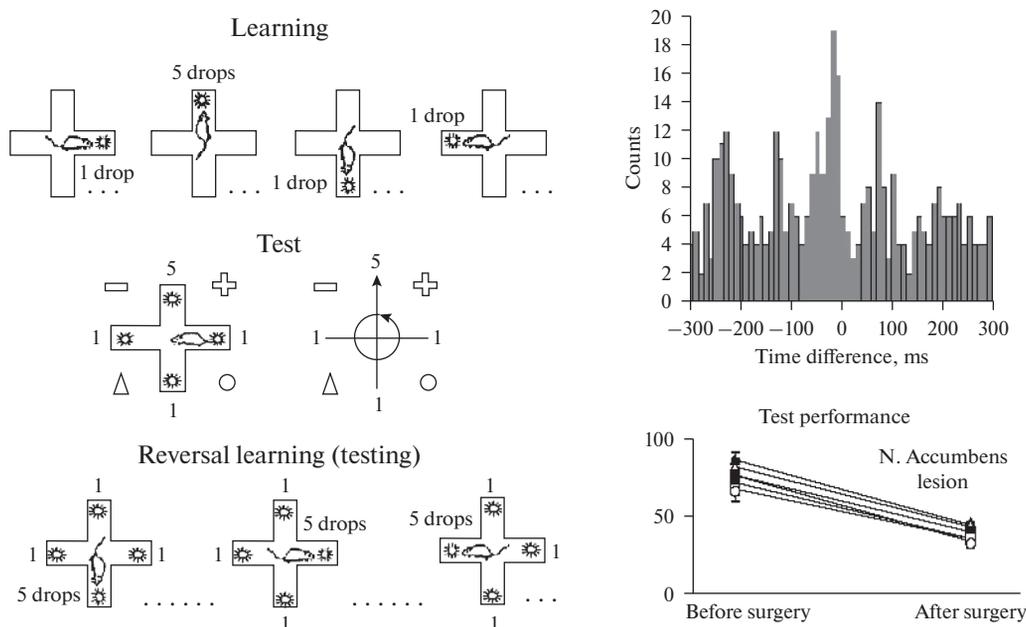


Рис. 5. Выбор подопытными животными предпочитаемого подкрепления в лабиринте с дифференцированным подкреплением при последовательном и одновременном включениях локальных зрительных сигналов во всех рукавах радиального лабиринта [42, 43]. Цифры на рисунке — количество капель подкрепления в рукавах лабиринта. Кружки со стрелками — направление обзорного движения при ориентации животного с помощью экстралабиринтных навигационных сигналов (геометрические знаки (+, ○, −, △) для определения локализации предпочитаемого подкрепления в лабиринте. Справа сверху — кроссрелогограмма синхронной активности в тета-диапазоне нейронной активности прилежащего ядра и гиппокампа, регистрируемой при выборе предпочитаемого (наибольшего) подкрепления. Справа внизу — уровень правильных ответов при выборе наибольшего подкрепления до и после повреждения прилежащего ядра.

целевой условнорефлекторный сигнал (конфигурация экстралабиринтных навигационных знаков) у животных сохранялся при частичном изменении его конфигурации, указывающей на точное местоположение пищевого подкрепления в лабиринте. Момент опознания целевого сигнала сопровождался у крыс разрядами активности нейронов гиппокампа и вентрального стриатума (п. accumbens) в тетадиапазоне частот, что свидетельствовало о пространственной синхронизации этих структур, необходимой для выполнения заключительного этапа поведенческого акта — получение ожидаемого подкрепления.

Повреждение прилежащего ядра в наших опытах сопровождалось нарушением синхронизации указанных структур мозга и потерей способности животных к безошибочному реагированию на предъявление целевых условнорефлекторных сигналов (поиску наибольшего подкрепления в лабиринте путем ориентации животных по экстралабиринтным навигационным сигналам, определяющим местонахождение в лабиринте предпочитаемой пищи) при сохранении рефлекторных реакций по типу стимул—ответ на изолированное предъявление внутрилабиринтных условных сигналов.

Известно, что кросскорреляционные взаимодействия в ритме тета (8—12 Гц) и гамма (40—80 Гц) частот трактуется как взаимодействие кортикаль-

ных и подкорковых структур [61]. Показано, что продолжительность действия — тета-активности и количество содержащихся в нем гамма-колебаний коррелирует с продолжительностью различных этапов поведенческого акта и близостью предстоящего подкрепления [69, 82, 92]. Гиппокампальные нейроны при этом кодируют энграмму эпизодической памяти, лежащую в основе формирования так называемого ментального времени на различных этапах целенаправленного поведения. Возрастание пищевой мотивации при приближении животного к предстоящему подкреплению поддерживается с помощью градуального повышения уровня дофамина в вентральном стриатуме [54, 111, 112].

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ТРАКТОВКИ НЕЙРОНАЛЬНОГО МЕХАНИЗМА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КОРТИКО-СТРИОТАЛАМО-КОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПОВЕДЕНИЕ

Современные исследования позволили упрощить представление о мозге как особой сверхсистеме, состоящей из макро- и микросистем и сетей взаимосвязанных нервных клеток и ядерных образований головного мозга. Ряд ученых [12, 29, 33, 35, 45] основную роль в организации разных форм интегративного поведения отводили нали-

чию многообразных корково-подкорковых систем: стрио-паллидарной, стрио-таламо-кортикальной, нигро-стрио-нигральной, амигдало-таламо-кортикальной и другим системам и подсистемам переднего мозга, характерной особенностью которых является наличие между структурами хорошо выраженных двусторонних (тормозных или активирующих) связей.

Другие исследователи [14, 37] подчеркивали важность сетевой организации мозга с многочисленными полисинаптическими связями, которые являются основой для многократной обработки сигнала на различных уровнях нейронной сети. В.А. Черкес [37], исходя из данных эволюционного морфогенеза мозга позвоночных животных, а также анализа взаимодействия моно- и полисинаптических ответов ряда мозговых структур, высказал предположение о том, что некоторые образования переднего мозга — гиппокамп, субикулум, амигдаларный комплекс, скорлупа, хвостатое ядро, паллидум, прилежащее ядро, субстанция иномината, центральное серое вещество и часть ассоциативной коры, с относящимися к каждой из них афферентными и эфферентными проводящими путями образуют, по сравнению с проекционными системами и узкоспециализированными центрами, единую нейронную сеть (так называемый *интерцессорный мозг*), морфофункциональной основой которой является наличие в отдельных морфологических образованиях этой сети функционально сходных, или идентичных нейронных пулов, повреждение которых (или проводящих путей, связывающих эти пулы) может явиться причиной развития различных заболеваний, патогенез которых причинно связывают с нейродегенеративными изменениями данной области мозга.

Своеобразным развитием идеи сетевой обработки сигналов является так называемая голографическая теория памяти, основанная на возможности извлечения ранее запечатленной информации, которая при ее обработке распределяется на всех нейронах головного мозга [20, 24, 29]. Сотрудники лаборатории Г.И. Шульгиной [38] показали, что при наличии синхронных ритмических колебаний потенциала и соответствующих групповых нейронных разрядов в фазу генерализованной активации возможна фиксация информации повсеместно, в любых нервных элементах, одновременно получающих импульсацию из других источников. При этом, согласно этим представлениям, в фазу отсутствия генерализованной активации возможно выявление зафиксированных в памяти образов в виде пространственно-структурной импульсации нейронов.

Следует подчеркнуть, что возможности сетевой организации при осуществлении интегративной деятельности мозга не отрицают, а расширя-

ют и дополняют интегративные возможности при взаимодействии структур мозга, объединенных в различные морфофункциональные системы, предназначенные для выполнения специализированных элементов адаптивного поведения. В этой связи Б.Ф. Толкунов [36] подчеркивает важную роль сетевого принципа организации кортико-стриатных взаимоотношений при обработке поступающей в стриатум сенсорной информации. Есть основания полагать, что наличие многоуровневой и многозвенной организации головного мозга определяет высокую пластичность центральной нервной системы, обеспечивающую адаптивное поведение животных и большие компенсаторные возможности у больных при повреждениях мозга.

Оригинальную трактовку функций кортико-стрио-таламо-кортикальной системы мозга и ее влияние на поведение предложили бразильские исследователи [65], используя представление о кортико-стриатной конвергенции и дисперсном распределении матриосом в стриатуме. Согласно этой модели [65], нейроны сенсорной, моторной и ассоциативной коры посылают в стриатум конвергентные проекции, в результате чего образуются функциональные единицы. Эти стриатальные единицы кодируют сочлененные части тела и части окружающего мира. Они также кодируют определенные места, в которые субъект может переместиться. Объединение этих функциональных единиц приводит к формированию программ для выполнения двигательных навыков и движений рук, глаз или других частей тела к определенной цели (объекту или месту), или движению субъекта к определенным целям. Комбинаторная сила этих ассоциаций усиливается многократным и широким распределением функциональных единиц в стриатуме. Обучение в этой системе зависит от изменения силы синапсов между кортико-стриатальными нейронами и шипиковыми клетками, кодирующими функциональные единицы. Это происходит, когда раздражитель окружающей среды становится значимым (*salient*). В это время дофаминергические нейроны среднего мозга выделяют дофамин в стриатуме по фазической схеме. Активация дофаминергических нейронов является условием возникновения синаптической пластичности в стриатуме. Синхронизация нейронов повторяющих функциональных единиц, кодирующих одно и то же действие по отношению к выделяемому стимулу, осуществляется при паузе в высвобождении ацетилхолина тонически-активными (ТАН) клетками. Стриатальные единицы, кодирующие один и тот же стимул/действие, посылают сходящиеся проекции в GPi и SNr, которые, в свою очередь, запускают кодированные импульсы во фронтальную кору, минуя таламус. Частично замкнутые петли, включающие GPe, STN, таламус и стриатум, могут привести к реверберации, которая об-

легчает индукцию LTP или LTD в стриатуме. Эти нейрональные петли могут также иметь другие модулирующие функции в этой системе. Более сильная ассоциация между функциональными единицами стриатума, кодирующими действие, вызванное значимым стимулом, делает возникновение этой ассоциации более предсказуемым. По мере того как новизна уменьшается, значимость стимула уменьшается, и дальнейшее обучение не происходит. В этом отношении эта система обучения основана на новизне. После фазического дофаминового ответа высокая концентрация дофамина распадается в синапсах прилежащего ядра (n. accumbens) продолжительнее, чем в дорсальном стриатуме [107, 124, 130]. Другими словами, обучающий сигнал, обеспечивающий синаптическую пластичность, сохраняется в прилежащем ядре дольше, чем в дорсальном стриатуме. Этот обучающий сигнал достаточно длинный, чтобы включить оценку ценности вознаграждения результата действия в n. accumbens, но не в дорсальном стриатуме. Это объясняет, почему обучение, опосредованное прилежащим ядром, поддерживается ожидаемым вознаграждением результата действия, в то время как обучение, опосредованное дорсальным стриатумом, формирует стереотипные ответные реакции, которые менее чувствительны к вознаграждению. Эта модель объясняет постепенное обучение и многие известные свойства различных типов процедурных воспоминаний, такие как способность к репликам и эгоцентрической навигации, а также их неявную, негибкую и ассоциативную природу. Авторы данной модели [65] сравнивают стриатум с “мозаикой разбитых зеркал”. Это означает, что кортикальные репрезентации не отражаются непосредственно в стриатуме, а распадаются, причем фрагменты кортикальных репрезентаций широко распределены по стриатальным шипиковым клеткам. Каждая такая клетка, в свою очередь, получает фрагменты кортикальных представлений комбинаторным образом. По мнению авторов, введение комбинаторных измерений позволяет создать более обширный и мощный субстрат для дискриминативного отбора, по сравнению с точным повторением, или зеркальным отражением кортикальных представлений дискретно в стриатуме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В физиологических исследованиях важное значение имеет выяснение того, каким образом отдельные физиологические процессы обеспечивают функционирование организма как целого. По утверждению Ю.В. Наточина “Достижения любой из наук о живом приобретают законченный вид, когда становится очевидной их роль в реалиях целостного организма” [26]. Изучение роли корти-

ко-стрио-таламо-кортикальной системы мозга и ее выходных путей в интегративной деятельности головного мозга при формировании мотивированного целенаправленного поведения показало, что нейрональная регуляция физиологических процессов в целостном организме основана на кортикостриатном механизме оценки суб- и супрасекундных временных параметров поведенческого акта и служит для активации и координации различных нейрональных структур, распределенных в параллельных путях кортико-стрио-таламо-кортикальной системы и ее выходных путей, необходимых для последовательного включения в сложную цепь рефлекса сенсорных, двигательных и гормональных звеньев.

Описанные у подопытных животных нарушения классических секреторных, пищедобывательных рефлексов и поискового поведения после повреждения, или фармакологической стимуляции ядер стриатума, а также выявленные изменения нейрональной активности ДА-ергических нейронов вентрального стриатума при временной задержке подкрепления, выявленные в опытах на крысах [94, 113], кошках [1, 8], собаках [33, 39, 126] и обезьянах [90, 117, 118], показывают ведущую роль дофамина в сложном процессе предпусковой интеграции, связанной с подготовкой различных физиологических систем организма (сенсорной, двигательной и гуморальной) к выполнению предстоящего действия.

На рис. 6 изображена структурная схема и алгоритм взаимодействия различных структур кортико-стрио-таламо-кортикальной системы головного мозга и ее основных выходных путей в организации мотивированного целенаправленного поведения. Согласно этой схеме, эфферентная импульсация нейронов неокортекса (CTX) поступает в средние шипиковые нейроны (MSNs) дорсального стриатума, который получает дофаминергический проекции из компактной части черной субстанции (SNpc). ДА-ергические проекции, поступающие из вентральной тегментальной области среднего мозга в неокортекс, способны модулировать частоту кортикальных осцилляций. Двусторонние проекции, поступающие из гиппокампа (HPX) в дорсальный стриатум (DS), модулируют пороги импульсации шипиковых нейронов (MSNs) стриатума путем тонического торможения или фазической активации. Повреждение гиппокампа способно приводить к освобождению дорсального стриатума (DS) от этого торможения, последовательно редуцируя пороги импульсации для шипиковых клеток стриатума и вызывая пропорциональный сдвиг временных функций. Цепочка структур мозга, отвечающих за процесс оценки мозгом временных интервалов, завершается проекциями стриатума к таламусу (TH) и обратно к неокортексу (CTX) для обеспечения обратной связи в процессе формирования и оценки мозгом временных интервалов [95].

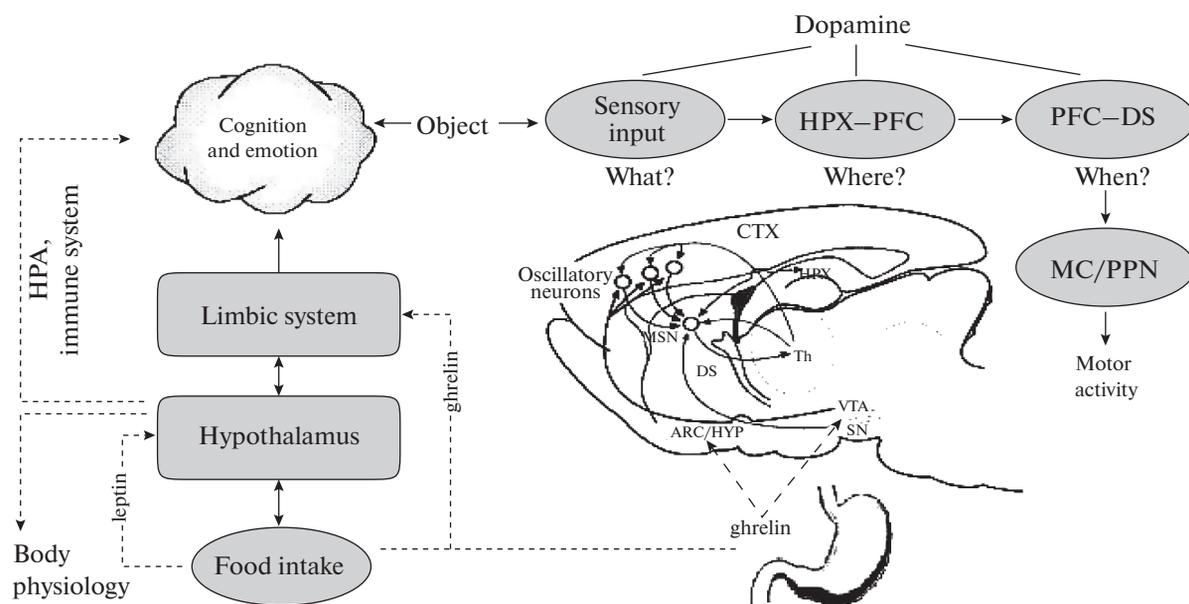


Рис. 6. Структурная схема и алгоритм взаимодействия различных структур кортико-стрио-таламо-кортикальной системы головного мозга и ее основных выходных путей в организации мотивированного целенаправленного поведения (адаптировано по [104]). CTX – неокортекс; SN – компактная часть черной субстанции; VTA – вентральная тегментальная области среднего мозга; HPX – гиппокамп; DS – дорсальный стриатум; MSN – шипиковые нейроны стриатума; TH – таламус; ARC – дугообразное ядро; HYP – гипоталамус; PFC – префронтальная кора; MC – сенсомоторная кора; PN – ножково-мостовое ядро; DA – дофамин; HPA – гипоталамо-адреналовая система мозга.

Учитывая критическую роль мезолимбического дофамина в прогнозировании предстоящего подкрепления и подготовке животного к его получению [8, 90, 116] важное значение имеют исследования, направленные на исследование влияния объемного выброса дофамина на синхронизацию активности нейронов, терминальные окончания которых широко распространены в различных структурах головного мозга [78, 129, 133].

Известно, что DA-содержащие ядра среднего мозга у крыс содержат небольшое количество нейронов – 20000–40000 нейронов [55]. Каждый нейрон активно проецируется на большую территорию целевого региона(ов). Отдельные SNC-дофаминовые нейроны, составляют у крыс 100000–250000 синапсов [56], покрывают 6% стриатального объема и влияют на 75000 средних шипиковых нейронов (MSNs) [100]. И наоборот, каждый MSN принимает от нескольких сотен до нескольких тысяч дофаминовых терминалов [50, 56], при этом каждый MSN, по оценкам, находится под влиянием 100–200 различных дофаминовых нейронов [100]. Исследователи, анализируя характер распределения и плотность синаптических контактов DA-клеток и средних шипиковых нейронов стриатума, обращают внимание на широкое аксональное распределение с перекрывающимися сферами влияния, что характерно для объемной передачи, приписываемой дофамину [40, 133]. В отличие от механизма дискретного освобождения нейромедиатора в синапсе с целью пе-

редачи точечных целевых синаптических сигналов, действие которых быстро прекращается путем обратного захвата, мезолимбический дофамин работает путем модуляции его содержания во внеклеточной жидкости [70, 75, 78, 106]. Эти характеристики дофамина среднего мозга предполагают, что для эффективной передачи сигнала дофаминовые клетки должны работать совместно.

В этой связи Билер и Дреер [53] полагают, что наряду с процессами селективного влияния дофамина на оценку аттрактивности сенсорного объекта “что?” и определения его места в пространстве “где?”, важнейшей функцией дофаминовой сигнализации является ответ на вопрос “когда?”. Дофамин мобилизует и заряжает энергией предстоящую реакцию и облегчает обучение. Физическое освобождение дофамина, как сигнал консенсуса, эффективно говорит “сейчас”, что служит для активации и координации различных целевых областей, распределенных в параллельных путях стрио-таламо-кортикальной системы и ее выходных путей, чтобы совместно быстро и эффективно реагировать. На важнейший вопрос “когда сейчас?” можно ответить с различной степенью временной точности: от сигнала, указывающего на вознаграждение в течение одной секунды, до контекстуальных стимулов, таких как нахождение в среде задач с более высоким уровнем доступности вознаграждения [5, 43, 52, 85].

Отмечая важную роль мезолимбического дофамина в прогнозировании предстоящего под-

крепления [90, 116], а также в активации и координации различных структур, распределенных в параллельных путях стрио-таламо-кортикальной системы и ее выходных путей с помощью синхронной активации SN/VTA-нейронов среднего мозга [53], пока остается открытым следующий вопрос. Какую роль в вышеуказанных процессах играют другие нейротрансмиттеры (глутамат, ГАМК), также выделяемые ДА-клетками? Некоторые исследователи [74] полагают, что глутамат, выделяемый ДА-окончаниями может играть роль в регуляции осцилляторной синхронизации нейронов VTA, префронтальной коры и гиппокампа. Проверка этого предположения нуждается в дальнейшем изучении с применением новых, более совершенных экспериментальных технологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбертин С.В. Участие ДА-реактивной системы хвостатого ядра в регуляции инструментальных условных рефлексов разной сложности // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1985. Т. 71. № 1. С. 87–94.
2. Альбертин С.В. Участие прилежащего ядра в формировании реакций пространственного выбора у крыс в радиальном лабиринте // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 5. С. 545–552.
3. Альбертин С.В. Модельные исследования центральной нервной системы. СПб., Политехника-Сервис. 2011. 274 с.
4. Альбертин С.В., Винер С.И. Нейрональная активность прилежащего ядра и гиппокампа крыс при формировании поискового поведения в радиальном лабиринте // Бюл. эксп. биол. и медицины. 2014. Т. 158(10): 400–406.
5. Альбертин С.В. Влияние стимуляции ДА-ергической системы мозга на пищевое предпочтение у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102(10). С. 1137–1145.
6. Альбертин С.В. Влияние режима условнорефлекторного переобучения крыс на поисковое поведение в радиальном лабиринте // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102(11): С. 1302–13011.
7. Альбертин С.В. Влияние фрагментации зрительных навигационных сигналов на ориентацию крыс в радиальном лабиринте // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103(8). С. 854–865.
8. Альбертин С.В. Способ тестирования сенсомоторных реакций животных в условиях зрительного слежения // Сенсорные системы. 2017. Т. 31(4). С. 290–296.
9. Арушанян Э.Б., Отеллин В.А. Хвостатое ядро. Л., Наука. 1976. 223 с.
10. Арушанян Э.Б. Вклад неостриатума в ритмическую организацию мозговой деятельности // Успехи физиол. наук 1992. Т. 23. № 1. С. 58–73.
11. Анохин П.К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона // Успехи физиол. наук. 1974. Т. 5. № 2. С. 3.
12. Батуев А.С. Функциональная структура поведенческого акта // В кн. Методологические аспекты науки о мозге. М., 1983. С. 116–123.
13. Беленков Н.Ю., Сосенков В.А., Сапожников В.Н., Шербаков В.И. Метод обратимого холодового выключения неокортекса в хроническом эксперименте // Бюл. эксп. биол. 1969. № 8. С. 121–125.
14. Беленков Н.Ю. Принципы целостности в деятельности мозга. М., Медицина. 1980. 312 с.
15. Богословский М.М., Альбертин С.В. Электрическая активность слоев изолированной коры мозга при засыпании и разных стадиях сна // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1976. Т. 62. № 12. С. 1753–1759.
16. Богословский М.М., Красильников В.Г., Цешке Г., Альбертин С.В. Характеристика локальной температуры изолированной коры при бодрствовании и смене стадий сна // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1977. Т. 63. № 11. С. 1631–1637.
17. Богословский М.М., Карманова И.Г., Максимук В.Ф., Альбертин С.В. Электрографические изменения в изолированной коре кошек под влиянием нейропептида сна // Журн. эвол. биохимии и физиологии. 1979. Т. 15. № 4. С. 430433.
18. Буклина С.Б. Нарушение памяти и глубинные структуры головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. Т. 99. № 9. 10–15.
19. Выготский Л.С. Развитие высших психических функций. М., 1950.
20. Гуляев А.А., Санталов Б.Ф. Голография в нервной системе Клеточные механизмы памяти. Пушино-Оке. 1973. С. 95.
21. Данилова Л.К. О роли орбитальной коры в пищевом поведении. ЖВНД. 1975. Т. 25. № 3. С. 520–527.
22. Данилова Л.К. Влияние длительной электростимуляции головки хвостатого ядра на пищевые секреторные рефлексы у собак // ЖВНД. 1979. Т. 29. № 2. С. 237–244.
23. Денисова А.С. Формирование пищевых условных рефлексов у собак с поврежденными хвостатыми ядрами. В кн.: Стриопаллидарная система. Л., 1973. С. 13–22.
24. Кузнецов О.П. Неклассические парадигмы в искусственном интеллекте // Теория и системы управления, 1995. № 5. С. 3.
25. Купалов П.С., Воеводина О.Д., Волкова В.Д., и др. Ситуационные рефлексы у собак в норме и патологии. Л., Медицина. 1964. 276 с.
26. Наточин Ю.В. Физиология и медицина // Вестник РАМН. 2004. Т. 74(11). С. 1594–1600.
27. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных. М., Л., Биомедгиз. 1938. 770 с.
28. Павлов И.П. Павловские среды. М., Л., 1949.
29. Отеллин В.А., Арушанян Э.Б. Нигро-стрио-нигральная система. М. 1989. 272 с.
30. Селиванова А.Т., Голиков С.Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. Л.: Медицина, 1975. 183 с.
31. Силькис И.Г. Возможный механизм участия цепей кора-базальные ганглии-таламус-кора в восприятии времени // Успехи физиологических наук. 2011. Т. 42(2). С. 41–56.
32. Сосенков В.А. Исследование поведения кошек при функциональных (холодовых) выключениях неокортекса и его отделов // Дисс. ... докт. биол. наук. Горький, 1974. 293 с.

33. Суворов Н.Ф. Стриарная система и поведение. Л.: Наука, 1980.
34. Суворов Н.Ф., Шаповалова К.Б., Альбертин С.В. Участие неостриатума в механизмах инструментального поведения. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1983. Т. 33. № 2. С. 256–266.
35. Суворов Н.Ф. Системная организация кортико-стриатного взаимодействия // Успехи физиол. наук. 1994. Т. 25. № 4. С. 78.
36. Толкунов Б.Ф. О принципах определения функции нервного центра (на примере неостриатума) // Журн. эвол. биох. и физиол. 1991. Т. 27. № 5. С. 598–607.
37. Черкес В.А. Мозговые структуры или нейронные сети. Киев. Наукова Думка. 1988. 90 с.
38. Шульгина Г.И. Синхронизация ритмов ЭЭГ и голографическая теория памяти // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47. № 5. С. 878–889.
39. Шустов В.Н. ЭЭГ-исследование роли головки хвостатого ядра собак в пищевой условнорефлекторной деятельности. Автореф дис. 1978. 28 с.
40. Agnati L.F., Zoli M., Strömberg I., Fuxe K. Intercellular communication in the brain: wiring versus volume Transmission // Neuroscience. 1995. 69: 711–726.
41. Albertin S.V. Effects of injury of Cortico- and Rubro – Spinal Pathways on Operant Food-Procuring Reflexes // Neurophysiology. 2014. 46(4): 352–360.
42. Albertin S.V., Mulder A.B., Tabuchi E. et al. Lesions of the medial shell of the nucleus accumbens impair rats in finding larger rewards, but spare reward-seeking behavior // Behav. Brain Res. 2000. 117: 173–183.
43. Albertin S.V., Wiener S.I. Neuronal Activity in the Nucleus Accumbens and Hippocampus in Rats during Formation of Seeking Behavior in a Radial Maze // Bul. of Exp. Biol. and Med. 2015. 158(4): 405–409.
44. Alexander G.E., Crutcher M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing // Trends Neurosci. 1990. 13: 266–272.
45. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex // Annu. Rev. Neurosci. 1986. 9: 357–81.
46. Alexander G.E. Basal ganglia-thalamocortical circuits: their role in the control of movements // J. Clin. Neurophysiol. 1994. 11: 420–431.
47. Allan L.G. The perception of time // Perception & Psychophysics. 1979. 26: 340–354.
48. Allman M.J., Meck W.H. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance // Brain: A J. Neurology. 2012. 135: 656–677.
49. Allman M.J., Yin B., Meck W.H. Time in the psychopathological mind. In D. Lloyd & V. Arstila (Eds.), Subjective time: The philosophy, psychology, and neuroscience of temporality. Cambridge, MA: MIT Press, 2014. P. 637–654.
50. Arbuthnott G.W., Wickens J. Space, time and dopamine // Trends Neurosci. 2007. V. 30: 62–69.
51. Bar-Gad I., Morris G., Bergman H. Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia // Prog. Neurobiol. 2003. 71: 439–73.
52. Beeler J.A., Mourra D. To do or not to do: dopamine, affordability and the economics of opportunity // Front. Integr. Neurosci. 2018. 12: 6.
53. Beeler J.A., Dreyer J.K. Synchronicity: The Role of Midbrain Dopamine in Whole-Brain Coordination // eNeuro. 2019. 6(2): 1–17.
54. Berridge K.C. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience // Psychopharmacology (Berl). 2007. 191: 391–431.
55. Björklund A., Dunnett S.B. Dopamine neuron systems in the brain // Trends Neurosci. 2007. 30: 194–202.
56. Bolam J.P., Pissadaki E.K. Living on the edge with too many mouths to feed: why dopamine neurons die // Mov. Disord. 2012. 27: 1478–483.
57. Buhusi C.V., Meck W.H. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing // Nature Reviews Neuroscience, 2005. V. 6. P. 755–765.
58. Calzavara R., Maily P., Haber S.N. Relationship between the corticostriatal terminals from areas 9 and 46, and those from area 8A, dorsal and rostral premotor cortex and area 24c: an anatomical substrate for cognition to action // Eur. J. Neurosci. 2007. 26: 2005–2024.
59. Castaneda E., Whishaw I.Q., Robinson T.E. Change in striatal dopamine neurotransmission assessed with microdialysis following recovery from a bilateral 6-OHDA lesion: variation as a function of lesion size // The J. of Neurosci. 1990. 10: 1847–1854.
60. Centonze D., Grande C., Usiello A. et al. Receptors subtypes involved in the presynaptic and postsynaptic actions of dopamine on striatal interneurons // J. Neurosci. 2003: 6245–6254.
61. Cohen M.X., Elger C.E., Ranganath C. Reward expectancy modulates feed-back related negativity and EEG spectra // Neuroimage. 2007. 35: 968–978.
62. Coull J.T., Vidal F., Nazarian B., Macar F. Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation // Science. 2004. V. 303. P. 1506–1508.
63. Coull J.T., Cheng R.K., Meck W.H. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing // Neuropsychopharmacology. 2011. 36: 3–25.
64. Cromwell H.C., Schultz W. Effects of expectations for different reward magnitude on neuronal activity in primate striatum // J. Neurophysiol. 2003. 89: 2823–2838.
65. Da Cunha C., Wietzikoski E.C., Dombrowski M. et al. Learning processing in the basal ganglia: A mosaic of broken mirror // Behav. Brain Res. 2009. 199: 157–170.
66. De Long M.R., Wichmann T. Basal ganglia-thalamocortical circuits in Parkinsonian signs // Clinical Neurosci. 1993. 1: 18–26.
67. DeLong M.R., Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia // Arch. Neurol. 2007. 64: 20–24.
68. Denny-Brown D., Yanagisawa N. The role of basal ganglia in the initiation of movements // In: the Basal Ganglia (Ed. Be Yahr M.D.). Raven Press. N.Y., 1976. P. 113–159.
69. Dragoi G., Buzsaki G. Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies // Neuron. 2006. 50: 145–157.
70. Dreyer J.K., Herrik K.F., Berg R.W., Hounsgaard J.D. Influence of phasic and tonic dopamine release on receptor activation // J. Neurosci. 2010. 30: 14273–14283.
71. Fiorillo C.D., Newsome W.T., Schultz W. The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons // Nature Neurosci. 2008. 11(8): 966–975.

72. *Flaherty A.W., Graybiel A.M.* Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system – projections from physiologically mapped body-part representations // *J. Neurophysiol.* 1991. 66: 1249–63.
73. *Flaherty A.W., Graybiel A.M.* Input–output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel–monkey // *J. Neurosci.* 1994. 14: 599–610.
74. *Fujisawa S., Buzsaki K.* A 4 Hz oscillation adaptively synchronizes prefrontal, VTA and hippocampal activities // *Neuron.* 2011. 72: 6084–6093.
75. *Garris P.A., Ciolkowski E.L., Pastore P, Wightman R.M.* Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain // *J. Neurosci.* 1994. 14: 6084–6093.
76. *Gerfen C.R., Engber T.M., Mahan L.C., Susel Z., Chase T.N. et al.* D1 and D2 dopamine receptor regulated gene-expression of striatonigral and striatopallidal neurons // *Science.* 1990. V. 250: 429–1432.
77. *Gerfen C.R.* Indirect-pathway neurons lose their spines in Parkinson disease // *Nat. Neurosci.* 2006. 9: 157–8.
78. *Gonon F.* Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo // *J. Neurosci.* 1997. 17: 5972–5978.
79. *Graybiel A.M., Ragsdale Jr. C.W.* Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining // *Proc. NY Acad. Sci. USA.* 1978. 75: 5723–5726.
80. *Grondin S.* From physical time to the first and second moments of psychological time // *Psychological Bulletin.* 2001. 127: 22–44.
81. *Grondin S.* Timing and time perception: A review of recent behavioral and neuroscience findings and theoretical directions // *Attention, Perception & Psychophysics.* 2010. V. 72. P. 561–582.
82. *Gupta A.S. van der Meer V.F.F., Nouretsky D.S., Redish A.D.* Segmentation of spatial experience by hippocampal theta sequences // *Nature Neuroscience.* 2012. 15(7): 1032–1039.
83. *Harrington D.L., Castillo G.N., Fong C.H., Reed J.D.* Neural underpinnings of distortions in the experience of time across the senses // *Frontiers in Integr. Neurosci.* 2011. 5: 32.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00032>
84. *Hinton S.C., Meck W.H.* Frontal–striatal circuitry activated by human peak–interval timing in the supra-seconds range // *Cognitive Brain Research.* 2004. V. 21. P. 171–182.
85. *Howe M.W., Tierney P.L., Sandberg S.G., Phillips P.M., Graybiel A.M.* Prolonged dopamine signalling in striatum signals proximity and value of distant rewards // *Nature.* 2013. 500: 575–579.
86. *Jerhlag E., Egecioglu E., Dison S.L. et al.* Ghrelin administration into tegmental area stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of DA in the n. accumbens // *Addict. Biol.* 2007. 12: 6–16.
87. *Joel D., Weiner I.* The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum // *Neuroscience.* 2000. 96: 451–74.
88. *Kawaguchi Y., Emson P.C.* Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization // *Trends Neurosci.* 1995. 18: 527–35.
89. *Kitisikis A., Robergs A.G.* Changes in brain biogenic amines in cats performing a symmetrically reinforced go–no-go visual discrimination task // *Behav. Neurol. Biol.* 1981. 32(2): 133–147.
90. *Kobayashi S., Schultz W.* Influence of reward delays on responses of dopamine neurons // *J. Neurosci.* 2008. 28(31): 7837–7846.
91. *Lagowska J., Fonberg E.* Salivary reaction in dogs with dorsomedial amygdala lesions // *Acta Neurobiol. Exp.* 1975. 35: 17–26.
92. *Lisman J., Redish A.D.* Prediction, sequences and hippocampus // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2009. 364: 1193–1201.
93. *Lloyd D., Arstila V.* Subjective time: The philosophy, psychology, and neuroscience of temporality. Cambridge, MA: MIT Press, 2014.
94. *Lavoie A.M., Mizumory S.J.* Spatial movement and reward sensitive discharge by medial ventral striatum neurons in rats // *Brain Res.* 1994. 638: 157–168
95. *Lustig C., Matell M.S., Meck W.H.* Not “just” a coincidence: frontal–striatal interactions in working memory and interval timing // *Memory.* 2005. V. 13. P. 441–448.
96. *Macar F., Vida F.* Timing processes: An outline of behavioural and neural indices not systematically considered in timing models // *Canadian J. Experimental Psychology.* 2009. V. 63. P. 227–239.
97. *Maldonado-Irizarry C.S., Swanson C.J., Kelley A.N.* Glutamate Receptors in the Nucl. Accumbens Shell Control Feeding Behavior via the Lateral Hypothalamus // *The J. Neurosci.* 1995. 15(10): 6779–6788.
98. *Malik S., McGlone F., Bedrossian D., Dagher A.* Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetite behavior // *Cell Metab.* 2008. 7: 400–409.
99. *Matell M.S., Meck W.H.* Neurophysiological mechanisms of interval timing behavior // *BioEssays.* 2000. 22: 94–103.
100. *Matsuda W., Furuta T., Nakamura K.C. et al.* Single nigro–striatal DA–ergic neurons from widely spread and highly dense axonal arborizations in the neostriatum // *J. Neurosci.* 2009. 29: 444–453.
101. *Matsuo R., Kusano K.* Lateral hypothalamic modulation of the gustatory–salivary reflex in rats // *J. Neuroscience.* 1984. 4: 12081216.
102. *McHaffie J.G., Stanford T.R., Stein B.E. et al.* Subcortical loops through the basal ganglia // *Trends Neurosci.* 2005. 28: 401–407.
103. *Meck W.H.* Neuroanatomical localization and internal clock: A functional link between mesolimbic, nigrostriatal and mesocortical dopaminergic systems // *Brain Res.* 2006. 1109: 93–107.
104. *Meck W.H., Church R.M., Matell M.S.* Hippocampus, Time and Memory – A Retrospective Analysis // *Behav. Neuroscience.* 2013. 127(5): 642–654.
105. *Morton N.W., Sherill K.R., Preston A.R.* Memory integration constructs maps of space, time and concepts // *Behav. Sci.* 2017. 17: 161–168.
106. *Moss J, Bolam J.P.* A dopaminergic axon lattice in the striatum and its relationship with cortical and thalamic terminals // *J. Neurosci.* 2008. 28: 11221–11230.
107. *Nirenberg M.J, Chan J., Pohorille A. et al.* The dopamine transporter: comparative ultrastructure of DA–ergic axons in limbic and motor compartments of the n. accumbens // *J. Neurosci.* 1997. 17: 6899–907.
108. *Nishino H., Hattory S., Muramoto K. et al.* Basal ganglia neural activity during operant feeding behavior in the monkey: relation to sensory integration and motor execution // *Brain Res. Bull.* 1992. 27: 463–468.

109. Oprisan S.A., Buhusi C.V. Modeling pharmacological clock and memory patterns of interval timing in a striatal beat-frequency model with realistic, noisy neurons // *Front. in Integr., Neurosci.* 2011. 5: 52.
110. Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The corticobasal ganglia-thalamo-cortical loop // *Brain Res. Rev.* 1995. 20: 91–127.
111. Parkinson J.A., Olmstead M.C., Burns L.H., Robbins T.W., Everitt B.J. Dissociations in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive Pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by amphetamine // *J. Neurosci.* 1999. 19: 3401–3411.
112. Parkinson J.A., Dalley J.W., Cardinal R.L. et al. Nucleus accumbens dopamine depletion impairs both acquisition and performance of appetitive approach behavior: implications for mesoaccumbens function // *Behav. Brain Res.* 2002. 137: 149–163.
113. Richardson N.R., Gratton A. Behavior-relevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food reinforcement: an electrochemical study in rat // *J. Neurosci.* 1996. 16(24): 8160–8169.
114. Pisani A., Bernardi G., Ding J., Surmeier D.J. Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders // *Trends Neurosci.* 2007. 30(10): 545–53.
115. Robinson T.E., Whishaw I.Q. Normalization of extracellular DA in striatum following recovery from a partial unilateral 6-OHDA lesion of the substantia nigra: a microdialysis study in freely moving rats // *Brain Res.* 1988. 450: 209–224.
116. Schultz W., Apicella P., Scarnati E., Ljungberg T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward // *J. Neurosci.* 1992. 12: 4595–4610.
117. Schultz W., Romo R. Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. I. Preparatory activity in the anterior striatum // *Exp. Brain Res.* 1992. 91(33): 63–84.
118. Schultz W. How to cite this article: Recent advances in understanding the role of phasic dopamine activity // <https://doi.org/10.12688/f1000research.19793.1>
119. Shih L.Y., Kuo W.J., Yeh T.C. et al. Common neural mechanisms for explicit timing in the sub-second range // *Neuroreport.* 2009. 20. 10: 897–901.
120. Skibicka K.P., Hansson C., Alvarez-Crespo M. et al. Ghrelin directly targets the ventral tegmental area to increase food motivation // *Neuroscience.* 2011. 180: 129–137.
121. Skibicka K.P. et al. Ghrelin interact with neuropeptide YY1 and opioid receptors to increase food reward // *Endocrinology.* 2012. 153: 1194–1206.
122. Smith G.P. Dopamine and food reward // *Progr. in Psychobiol. Psychology.* 1995. 16: 83–144.
123. Smith G.P. Signals from the abdomen for satiety and feeding // *The Abstracts of International Pavlov Centenary Symposium “Integrative Physiology and Behavior”*, St. Petersburg, 2004. P. 21.
124. Suaud-Chagny M., F. Dugast C., Chergui K., Msghina M., Gonon F. Uptake of dopamine released by impulse flow in the rat mesolimbic and striatal systems in vivo // *J. Neurochem.* 1995. 65: 2603–2611.
125. Surmeier D.J., Song W.J., Yan Z. Coordinated expression of dopamine receptors in neostriatal MSNs // *J. Neurosci.* 1996. 16: 6579–6591.
126. Suvorov N.F., Albertin S.V., Voilokova N.L. The Neostriatum: Neurophysiology and Behaviour // *Sov. Sci. Review., F. Physiol. Gen. Biol.* Harwood Academic Publishers GmbH. 1988. 2: 597–677.
127. Tepper J.M., Bolam J.P. Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004. 14: 685–92.
128. Van der Plasse G., Merckestein M., Luijendijk M.C.M. et al. Food cues and ghrelin recruit the same neuronal activity // *Int. J. Obesity.* 2013. 37: 1012–1019.
129. 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: 858–873.
130. Wickens J.R., Budd C.S., Hyland B.I. et al. Striatal contributions to reward and decision making. Making sense of regional variations in a reiterated processing matrix // *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. 1104: 192–212.
131. Wiener S.I., Shibata R., Albertin S.V. et al. Spatial and behavioral correlates in nucleus accumbens neurons in zones receiving hippocampal or prefrontal cortical inputs // *Intern. Congr. Ser., Amsterdam, Excerpta Med.* 2003. 1250. P. 275–292.
132. Wittmann M. The inner sense of time: How the brain creates a representation of duration // *Nature Reviews Neuroscience.* 2013. 14: 217–223.
133. Zoli M., Torri C., Ferrari R., Jansson A., Zini I., Fuxe K., Agnati L.F. The emergence of the volume transmission concept // *Brain Res. Rev.* 1998. 26: 136–147.

The Integrative Functions of Brain Cortical-Striatal-Thalamic-Cortical System

S. V. Albertin[#]

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

[#]*e-mail: salber1@rambler.ru*

Abstract—An article describes the proposed neural mechanisms underlying the acquisition of spatial/temporal integration of different brain structures and physiological (sensory, motor and humoral) systems of living organisms under performing the different forms of target oriented behavior.

Keywords: cortical-striatal-thalamic-cortical system, target-oriented behavior, spatial, temporal integration, neural mechanisms, preparatory integrative processing

УДК 612.821

ОДИН ФЕНОМЕН С МНОЖЕСТВОМ ИНТЕРПРЕТАЦИЙ: АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА ЭЭГ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ. ЧАСТЬ II.

© 2021 г. М. Е. Мельников^а, *

^аФедеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, Россия

*e-mail: mikhail-melnikov@mail.ru

Поступила в редакцию 18.01.2021 г.

После доработки 15.02.2021 г.

Принята к публикации 29.03.2021 г.

В статье выполнен обзор психофизиологических исследований асимметрии лобного альфа-ритма у здоровых людей. Правосторонняя асимметрия лобного альфа-ритма связана с чувствительностью к подкреплениям и социальной активностью. Право- и левополушарная асимметрия у детей соответствуют темпераменту с преобладанием возбуждения и торможения соответственно. Провокация эмоции гнева приводит к смещению асимметрии альфа-ритма вправо, а тревоги – вправо. Позирование эмоциональной мимики, просмотр эмоциональных видеозаписей и прослушивание музыки в целом производят эффекты, согласующиеся с мотивационной и эмоциональной гипотезами. Исследования со статичными зрительными и социальными слуховыми стимулами, а также попытки связать асимметрию лобного альфа-ритма с личностными чертами и фоном настроения у взрослых людей продемонстрировали противоречивые результаты, что подчеркивает важность поиска и исследования модулирующих переменных.

Ключевые слова: электроэнцефалография (ЭЭГ), альфа-ритм, межполушарная асимметрия, эмоции, мотивация, копинг-поведение

DOI: 10.31857/S0301179821040044

ВВЕДЕНИЕ

В первой части обзора [2] были рассмотрены основные подходы к концептуализации асимметрии лобного альфа-ритма (АЛАР) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) человека. Кратко напомним, что АЛАР отражает сравнительную активность левой и правой дорсальной префронтальной коры [42]. Правосторонняя АЛАР соответствует доминированию левой префронтальной области, и наоборот, поскольку выраженность альфа-ритма отрицательно связана с активностью соответствующего участка мозга [80, 149]. Проекция дорсальной префронтальной коры в вентральную префронтальную и орбитофронтальную кору и далее, к нижележащим корковым (поясная извилина, гиппокамп, кора островка) и подкорковым (миндалины, стриопаллидарная система) структурам, вероятно, обуславливают систематически демонстрируемые связи АЛАР и эмоциональных и мотивационных характеристик испытуемых [42].

АЛАР рассматривается и как индикатор устойчивых черт личности, предопределяющих определенный стиль эмоционального реагирования, и как показатель, варьирующий в зависимости от эмоционального и мотивационного статуса в

конкретный момент времени [44, 87, 90]. Правосторонняя АЛАР (т.е., преобладание левосторонней лобной активности), согласно наиболее авторитетным гипотезам, связана с мотивацией приближения и эмоциями радости и гнева, левосторонняя АЛАР – с мотивацией избегания и эмоциями печали и страха (тревоги) [96, 97, 245]. При этом, возможно, мотивационная роль АЛАР является первичной, а эмоциональная – вторичной по отношению к ней [103]. Ниже будут рассмотрены результаты конкретных исследований по ключевым для понимания функциональной роли АЛАР направлениям.

КОСВЕННЫЕ УКАЗАНИЯ НА ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ И МОТИВАЦИОННУЮ МЕЖПОЛУШАРНУЮ АСИММЕТРИЮ

В этом разделе мы рассмотрим поведенческие данные, связанные с латерализованным предъявлением стимулов, моторными пробами и другими вмешательствами, исходящими из того, что асимметричная активация полушарий продуцирует или изменяет субъективный эмоциональный ответ. Так, в одном исследовании испытуемые быстрее распознавали счастливую мимику в поле зрения правого глаза (левого полушария), а груст-

ную – левого глаза (правого полушария) [213]. Этот паттерн был инвертирован у левшей, что говорит о тесной связи эмоциональной и других видов функциональной асимметрии [214]. Здоровые испытуемые оценивали портреты лиц, исходно предъявленные в правое поле зрения, как более счастливые и в большей степени вызывающие эмоцию радости [49, 50]. Однако у участников с повышенными оценками депрессии, связь могла быть противоположной [50]. Влияние поля зрения на уровень положительных эмоций при наблюдении портрета и на показатели АЛАР коррелировали при $r = 0.74$ [50]. Левополушарная перцептивная асимметрия в задаче на определение эмоций на химерных фотографиях была положительно связана с интенсивностью и, хотя и значительно слабее, с валентностью эмоций, а более конкретно – со шкалами бодрости (положительно) и усталости (отрицательно) [113].

Сжатие кисти руки вызывает контралатеральную депрессию не только центрального мю-, но и лобного альфа-ритма (в F3/4), причем эти эффекты статистически независимы и могут иметь разную природу. Сокращение мышц правой руки ассоциировано с субъективным увеличением мотивации приближения, обратно связанным с мощностью альфа-ритма в F3 [99]. Сжатие испытуемыми правой руки перед переживанием отвержения опосредует связь выраженности гнева в ответ на отвержение с правополушарной АЛАР в латеральных и лобно-центральных областях. Сокращение мышц левой руки – ассоциации интенсивности печали с левополушарной АЛАР в лобно-центральных областях и общего дискомфорта с левополушарной АЛАР в средних лобных и лобно-центральных областях [193]. Согласно Kelley et al. [134], индукция АЛАР сжатием кисти руки хорошо документирована и вызывает мотивационные изменения, а при применении с той же целью асимметричного напряжения мимических мышц результаты менее отчетливы. Некоторые данные, согласующиеся с гипотезами, получены при инструктировании испытуемых использовать для дыхания только один носовой ход. Также интересно, что у взрослых праворуких испытуемых пальцы левой руки более чувствительны к боли в результате сжатия, и правосторонняя АЛАР в F3/4 положительно коррелирует с болевым порогом [192].

Maxwell, Davidson [159] сопоставляют активность флексоров/экстензоров с поведением приближения и избегания соответственно. В простой когнитивной задаче ответ, требующий движения пальца “к себе”, давался быстрее при предъявлении стимула (стрелки “к себе” или “от себя”) в правое поле зрения, то есть, в левое полушарие, а требующий движения “от себя” – при возникновении стимула в левом поле зрения. По отдельности ни наблюдение стимула-стрелки, ни движе-

ние пальца не отражались на АЛАР. Таким образом, представительства флексоров и экстензоров в головном мозге асимметричны у 70% испытуемых. Степень этой асимметрии прямо связана с позитивным аффектом по PANAS и обратно – с личностной тревожностью [159]. По некоторым данным, ответ нажатием или отпусканьем кнопки является модератором связи АЛАР и активности системы подавления поведения [270]. В других исследованиях показана инвариантность АЛАР относительно ответа нажатием/отпусканьем кнопки [243], нажатием пальцем левой или правой руки и реальным нажатием или проговариванием ответа в уме [170]. Интересно, что у студентов обоих полов посадка с наклоном вперед была ассоциирована с правополушарной АЛАР в F3/4 и FC3/4, по сравнению с позой откинувшись в кресле [207].

По Kelley et al. [134], микрополяризация префронтальной коры вызывала ответ, свидетельствующий об изменении мотивации приближения/избегания в предсказанном направлении. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) производила психологические эффекты, согласующиеся со стороной приложения и частотой стимуляции. Сдвиг АЛАР отмечен и после процедур, не предполагающих прямого воздействия на ЭЭГ, например, электростимуляции акупунктурных точек [30] или лимфодренажного массажа шеи [241]. Однако индуцировать изменение АЛАР удавалось не во всех стимуляционных исследованиях: например, нулевые результаты получены для слабой магнитной стимуляции на частоте индивидуального пика альфа-ритма [248].

В целом, существующие публикации показывают, что эмоциональная асимметрия головного мозга связана с другими видами асимметрии, по крайней мере, зрительной и моторной. Исследовались также ассоциации движений в направлении к себе/от себя как маркеров мотивации приближения и избегания, однако результаты этих работ видятся несогласованными. Физическая стимуляция префронтальной коры, вероятно, позволяет изменить как АЛАР, так и ее эмоциональные корреляты, однако объем обзора не позволяет подробно рассмотреть существующие корпусы ТМС- и микрополяризационных исследований.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА И ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Спортивные упражнения логично рассматривать в контексте высокомотивированного поведения, подчиненного достижению целей. Кроме того, регулярные упражнения, например, пробежки, часто принимают характер хобби, активности, реализуемой ради удовольствия. Наконец, получение нагрузок предполагает выраженные автономные реакции, которые могут быть связа-

ны с функциональной асимметрией в эмоциональной системе. Таким образом, исследования физических упражнений с помощью метрики АЛАР видятся обоснованными.

В нескольких работах отмечено ожидаемое правополушарное смещение АЛАР при спортивных нагрузках. У 8 взрослых людей после часа занятий на велотренажере происходил сдвиг АЛАР в Fp1/2 для альфа-1-полосы вправо, а в контрольной группе, не выполнявшей упражнений, – нет. Изменение АЛАР было положительно связано с продукцией серотонина [181]. В исследовании 18 лиц старшего возраста (54–72 года) показано, что АЛАР в Fp1/2 сдвигается вправо после часовой прогулки в свободном темпе [267]. У 19 мужчин полчаса занятий на беговой дорожке при 75% от максимального потребления кислорода (V_{O_2max}) мощность альфа-ритма в отведении F3 уменьшилась, как и ситуативная тревожность. При этом альфа-ритм в F4 ослабевал между измерениями через 10 и 30 минут после упражнений [196]. В кроссовер-исследовании 13 женщин-студенток 30 мин на беговой дорожке, вне зависимости от интенсивности бега, смещали вправо АЛАР в F3/4 и увеличивали субъективные оценки бодрости [283]. Интересны данные о том, что у 11 профессиональных велосипедистов получение между попытками, выполняемыми на пределе возможностей, плацебо, по легенде, повышающего работоспособность, по сравнению с отсутствием воздействия, приводило к правополушарному смещению АЛАР (усредненной для пар Fp1/2, F3/4 и F7/8) во время второй попытки. Сдвиг АЛАР вправо между первой и второй попытками был прямо связан с баллом шкалы активации поведения и обратно – подавления поведения [22].

Приблизительно столько же исследований свидетельствуют об отсутствии ожидаемого эффекта или его неспецифичности относительно частотной полосы. У 24 взрослых людей, регулярно выходящих на пробежки, после беговых упражнений изменялось настроение и периферические физиологические сигналы, но не АЛАР в Fp1/2, F3/4, F7/8 в альфа-1 или альфа-2 полосе [233]. В аналогичной группе после занятий на беговой дорожке на пределе возможностей увеличивалась мощность в альфа-1-полосе, локализованная в левой средней лобной извилине [232]. У физически активных молодых людей полчаса работы на велотренажере, по сравнению с отдыхом, снизили интенсивность эмоций от негативных изображений, однако их валентность и АЛАР при этом не изменились [38]. По данным кроссовер-исследования 16 женщин без серьезного атлетического опыта, после 30 минут занятия на беговой дорожке при 60% V_{O_2max} возникает правополушарное смещение асимметрии ЭЭГ в F3/4 вне зависимости от частотной полосы, совпадаю-

щее с максимумом субъективного ощущения бодрости [282]. Показано также, что более позитивное восприятие свободно выбранных физических упражнений, по сравнению с предписанными, не сказывается на показателях АЛАР в F3/4 [148]. Согласно систематическому обзору 18 исследований, мощность альфа-ритма после нагрузок возрастает, в среднем, на 0.54 стандартных отклонения, однако эффект неспецифичен как относительно частотной полосы, так и относительно полушария [37].

При этом АЛАР, в особенности фоновая связана с эмоциональными и мотивационными показателями, что свидетельствует в пользу модели диатеза. У 14 спортивных студентов, в основном мужчин, АЛАР в F3/4 являлась модератором эффекта физических упражнений при условии их высокой интенсивности (70% V_{O_2max}). Правополушарная АЛАР в покое была связана с улучшением настроения и снижением уровня тревоги после получаса упражнений на велотренажере, левополушарная АЛАР – с усилением тревоги [197]. Левополушарная АЛАР также была ассоциирована с тревожностью до начала занятий [196], но не с эмоциональной напряженностью [92]. По Hall et al. [93], АЛАР в покое не демонстрирует значимого влияния на изменение настроения после прогулки.

У студентов с высоким уровнем физического здоровья фоновая правополушарная АЛАР в F3/4 специфично объясняет 6.4–11.5% дисперсии ощущения энергии сразу и на отсечках 10–30 мин после получасовых упражнений на беговой дорожке при 75% V_{O_2max} [195]. У 30 физически здоровых студентов фоновая АЛАР объяснила 12.6–15.8% дисперсии энергичности после физических упражнений, в зависимости от их интенсивности, длительности отдыха перед измерением и конкретной пары отведений (F3/4 или F7/8) [92]. В аналогичной группе правосторонняя АЛАР в F3/4 в покое специфично объясняла 18%/13% дисперсии спокойствия и 21%/16% дисперсии усталости (после учета уровня здоровья и фоновых эмоциональных показателей) через 10/20 мин после завершения высоких нагрузок на беговой дорожке [91]. У 42 студентов правосторонняя АЛАР в F3/4 после исключения влияния частоты пульса в покое и физической тренированности была слабым, но значимым предиктором скорости ходьбы в произвольном темпе, а также субъективной оценки приложенных усилий [93]. Для лиц старшего возраста (в среднем, 69 лет) АЛАР не была связана с уровнем физической активности [94].

Таким образом, значительное число исследований демонстрирует правополушарный сдвиг АЛАР после физических упражнений. Однако в сопоставимом по объему корпусе работ показана неспецифичность изменения мощности фронт-

тального альфа-ритма относительно латерализации отведения или в частотном домене. Отдельные исследования указывают на то, что фоновые показатели АЛАР влияют на изменение настроения, ощущения энергии или усталости после получения нагрузок. При этом ряд цитированных работ выполнен на малых выборках, что само по себе предполагает проблему реплицируемости результатов. Также авторы указывают на роль многих дополнительных переменных, таких как вид упражнений, уровень нагрузки, длительность ее получения и характеристики соматического здоровья испытуемых.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА В КОНТЕКСТЕ ВОЗНАГРАЖДЕНИЙ И НАКАЗАНИЙ

Поскольку предполагается, что АЛАР наиболее тесно связана с мотивационными процессами, закономерно рассмотреть ее изменения в пробах, моделирующих подкрепления и наказания. У взрослых людей правополушарная фоновая АЛАР в F3/4 и F5/6 специфично предсказывает больший уровень мотивации достижения – готовности затратить большие усилия для получения большего вознаграждения [123]. В группе студентов правополушарная АЛАР в F3/4 и F7/8 также прямо связана с силой мотивации достижения и обратно – мотивации избегания, причем результаты топографически специфичны [12]. Студенты, заполнявшие “тест”, инструкция которого должна была активировать их целеустремленность, продемонстрировали более правостороннюю АЛАР в F3/4, F7/8 и FC3/4 [105]. У испытуемых, предварительно принявших решительное выражение лица, правополушарная АЛАР была ассоциирована с упорством в пробе с принципиально нерешаемой головоломкой [208]. Наконец, у четырехлетних детей способность волевым усилием откладывать получение вознаграждения была связана с правополушарной АЛАР в альфа-1 полосе в F3/4 и F7/8 в 8 лет [140].

В исследовании студентов обоих полов, участвовавших в задаче с финансовыми вознаграждениями и наказаниями, в попытках с возможным выигрышем, по сравнению с возможным штрафом, была отмечена правосторонняя АЛАР в AF3/4, F3/4 и F7/8 [170, 243]. Попытки с высокой вероятностью выигрыша характеризовались правополушарной АЛАР в F3/4 у мужчин и левополушарной – у женщин [170]. Правосторонняя CSD в альфа-2-диапазоне в дорсолатеральной префронтальной и орбитофронтальной коре была связана с тенденцией испытуемых рисковать в ситуации, когда за точными ответами следует финансовое вознаграждение [201]. Gianotti et al. [79] выявили у студентов женского пола связь гипоактивности правой префронтальной коры в состоя-

нии покоя и склонности к риску в игре с выбором, открывать ли ящики в надежде на увеличение вознаграждения, но с угрозой потери уже имеющихся очков. Однако результаты касались дельта- и тета-полос, а не альфа-активности. В еще одном исследовании 70 студентов также не выявлено связи между числом рискованных реакций в азартной игре и фоновой АЛАР [249].

В работе Schmid et al. [223], по условиям задачи, студентам нужно было выявить стимул, с большей вероятностью связанный с подкреплением. Успешность выбора из двух альтернатив с вероятностью выше 50% каждая не была ассоциирована с АЛАР, а точность для стимулов с вероятностью ниже 50% каждая показала корреляцию с АЛАР в F3/4 и F7/8. Стоит заметить, что показатели АЛАР в покое, при обучении и тестировании были тесно связаны между собой [223]. В разнополой группе студентов показано, что различия АЛАР в ответ на альтернативы с различной степенью риска выявляются только если возможны и выигрыши, и проигрыши, а не что-то одно. При этом условии фиксируется большая доля рискованных выборов у лиц с правополушарной АЛАР [254].

У студентов правополушарная АЛАР в F3/4 во время переживания факта выигрыша в симуляторе игрового автомата, но не при его ожидании, была связана с выраженностью удовольствия от выигрыша [130]. В смешанной группе здоровых, депрессивных и тревожных испытуемых изменение АЛАР в F3/4 в ответ на выигрыш в “лотерею” было ассоциировано с силой позитивного аффекта участника по мнению наблюдателя (члена семьи или близкого друга), но не самого испытуемого [152].

В еще одной работе у студентов обоих полов оценена АЛАР в F3/4 при реакциях на игровые события, влияющие на итоговое вознаграждение: приближающийся монстр, удаляющаяся награда, нейтральные и конфликтные стимулы. Правостороннее смещение АЛАР было ассоциировано с преследованием стимула-награды. Негативные события отражались в левополушарной АЛАР в парах F9/10, F7/8, F3/4, AF3/4 и C3/4. Билатеральное увеличение мощности альфа-ритма отмечалось при пассивном поведении участников [215].

Как видно из обзора выше, в некоторых исследованиях показана связь правосторонней АЛАР с выраженностью мотивации достижения и склонностью к риску в ситуации, в которой риск может привести к увеличению вознаграждения. Также существуют отдельные свидетельства ассоциации между правосторонним смещением АЛАР в момент выигрыша и степенью переживаемого удовольствия.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА И КОГНИТИВНЫЕ ПРОБЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ КОНТРОЛЬ АВТОМАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Тот факт, что система подавления поведения задействована в торможении нерелевантных действий [11], указывает на перспективность изучения АЛАР в тестах, требующих контроля автоматических реакций. Например, было показано, что у 71 студента, в основном, женского пола, тренировка с помощью пробы Струпа привела к правостороннему смещению АЛАР, однако только на уровне тренда [200]. Еще в одном исследовании не выявлено достоверных изменений АЛАР в F3/4 [145].

При этом прослеживается зависимость результатов от показателей работы мотивационных систем Дж. Грэя. В исследовании мужчин-студентов с помощью теста Go/No-Go при условии “No-Go”, по сравнению с “Go”, лица с высокой активностью системы подавления поведения показывали левополушарную АЛАР, а с низкой выраженностью показателя – наоборот [270]. У студентов обоих полов с преобладанием активации поведения задача на самоконтроль (написать сочинение без букв А и N) перед записью ЭЭГ была связана с правополушарным смещением АЛАР в AF3/4, F1/2, F3/4, F5/6, F7/8 при просмотре позитивных и негативных изображений. Лица с доминирующей системой подавления поведения показывали различия в обратном направлении [222].

Следует констатировать небольшое число работ в этой области. Не было установлено значимых изменений АЛАР при необходимости торможения нерелевантных реакций. В некоторых работах отмечена роль систем активации/подавления поведения как модераторов связи направления сдвига АЛАР и контроля автоматических действий, однако эти результаты не являются согласованными.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА ПРИ ПРОВОКАЦИИ ГНЕВА И АГРЕССИИ

Существуют подтверждения реакции АЛАР на провокацию гнева с помощью изображений, аудиозаписей или видеосюжетов. В частности, студенты при наблюдении изображений, связанных с расизмом, испытывали гнев и демонстрировали более правополушарную АЛАР, усредненную по F3/4 и F7/8. Однако эффект наблюдался только если перед началом исследования акцентировалась важность противостояния расовым предрассудкам [106]. Еще в одном исследовании в ряде лобных отведений отмечены тренды в сторону правополушарной АЛАР для фотографий, вызывающих гнев, и АЛАР как таковая (достоверное различие в показателях правого и левого отведения) отмечена только для этих изображений

[98]. У студентов, прослушивавших запись (якобы для эфира университетского радио) с обоснованием повышения платы за обучение, АЛАР в F3/4 (в F7/8 и FC3/4 на уровне тренда) была значительно более правополушарной, если участников уведомяли, что против этого решения можно протестовать, подписав петицию. Также у этих испытуемых после прослушивания аудиозаписи отмечено правополушарное смещение АЛАР в F3/4, которое было предиктором субъективной силы гнева, подписания петиции и количества петиций, которые участники взяли с собой для распространения [109]. У 75 футболистов, воображавших сценарии, провоцирующие гнев или страх, АЛАР в альфа-1 полосе при условии гнева была смещена вправо, а в контрольном сценарии и сценарии страха, связанном с избеганием, влево. В альфа-2 диапазоне индукция гнева характеризовалась более правополушарной АЛАР, чем провокация страха, если обе эмоции рассматривались в контексте избегающего поведения [273]. У семилетних детей с фоновой правополушарной АЛАР в F3/4 более выражен эмоциональный ответ при просмотре видеозаписи, провоцирующей гнев [205]. В интересной работе Sikka et al. [242] преобладание альфа-активности в правом полушарии за несколько минут до принудительного пробуждения было связано с выраженностью эмоций гнева во сне по данным самоотчета.

При этом в значительном количестве исследований получены нулевые или противоречащие гипотезе результаты. В группе 48 студентов, преимущественно женщин, провокация гнева с помощью подобранных изображений не влияла на АЛАР [204]. То же относится к исследованиям с большими [98] и более сбалансированными по половому соотношению [4, 76] группами испытуемых. В похожей выборке эффективная процедура провокации гнева, включающая просмотр видеофрагмента и описание случая из жизни, приводила к меньшему снижению мощности альфа-ритма в F3, чем индуцирование радости [275]. В еще одном исследовании студентов видеозапись, вызывавшая гнев, отражалась на смещении АЛАР влево, даже по сравнению с провокацией страха [285, 286].

Неоднозначные результаты могут свидетельствовать о существовании скрытых переменных-модераторов, в первую очередь, определенных черт личности. Например, в группе из 62 студентов правополушарное смещение АЛАР в F3/4 в ответ на звуковые стимулы, связанные с агрессией, было ассоциировано с антагонизмом как патологической личностной чертой [182]. В исследовании Harmon-Jones [98] предикторами различий в силе правополушарного смещения АЛАР при провокации гнева были АЛАР при наблюдении нейтральных изображений и диспозиционная агрессивность. Также было показано, что оценка активации поведения связана с правопо-

лушарной АЛАР при восприятии стимулов, провоцирующих гнев [76].

Еще одна линия исследований – использование фрустрирующих задач. Было отмечено правополушарное изменение АЛАР в F7/8 у студентов, которые должны были быстро разобраться в непонятном узкоспециальном тексте, что подавалось экспериментатором как простое задание. Эффект наблюдался только у испытуемых с высокой самооценкой [160]. Grissmann et al. [85] сообщают о правополушарном смещении АЛАР в альфа-1 и -2 полосах в F3/4 и FC1/2 у взрослых людей в ситуации, когда интерфейс поворота букв реагировал на нажатие кнопки непредсказуемым образом. В контексте индивидуального развития выраженность реакций гнева на ограничение движения рук у 105 детей в 4 мес. не была связана с фоновой АЛАР (6–9 Гц в F3/4), измеренной в 9 мес. при наблюдении зрительного стимула [112].

Целый ряд работ посвящен проблемному социальному взаимодействию, включая критику и отвержение. У студентов мужского пола, написавших эссе о важной социальной проблеме, в группе получивших негативный отзыв (в сравнении с нейтральным) была более выражена правополушарная АЛАР в F7/8 после чтения обратной связи при учете исходного уровня АЛАР. Также в этой группе правосторонняя АЛАР в F7/8 была значимо связана с уровнем субъективного гнева и с тенденцией подготовиться для другого испытуемого более неприятный на вкус коктейль [108]. В работе Harmon-Jones et al. [110] 65 студентов написали эссе за или против повышения оплаты обучения в институте, а затем получили для оценки эссе о жизни с рассеянным склерозом, якобы от партнера по исследованию. Далее участники получили письменную обратную связь по своему эссе от “партнера”. Правополушарный сдвиг АЛАР в F7/8 был отмечен только в случае, если обратная связь была негативной, и испытуемого просили воспринимать эссе “партнера” объективно, без сопереживания. Таким образом, сопереживание блокировало естественную реакцию гнева и производило церебральный ответ, аналогичный реакции на нейтральную обратную связь. У пятилетних детей в равном половом соотношении использовалась адаптированная задача. Они должны были выбрать любимое животное, которое комментировал “партнер”. В этом случае АЛАР (6.4–9.6 Гц в F3/4) не опосредовала связь между валентностью обратной связи и выраженностью ответной агрессии [264].

В следующих исследованиях также была использована техника индукции гнева с помощью резко негативной обратной связи на подготовленное эссе. Однако после этого участники приглашались к игре, симулировавшей соревнование в скорости реакции с критиком. Победитель в

каждой попытке имел возможность “наказать” соперника громким неприятным звуком произвольной громкости и длительности, которые и рассматривались как мера агрессии. У 24 студентов, успешно изменивших латерализацию лобного альфа-ритма с помощью ритмичного сокращения левой или правой кисти, сдвиг АЛАР был отмечен в F3/4, F7/8, FC3/4, FT7/8. При сжатии правой руки АЛАР была более правополушарной, а агрессия по отношению к “критику” – сильной [194]. В аналогичном исследовании студентки, подвергшиеся ТМС для активации левой префронтальной коры, продемонстрировали сильную положительную связь между уровнем испытанного гнева и поведенческими метриками агрессии. В группе правосторонней и плацебо-стимуляции эта корреляция не воспроизводилась [120].

В компьютерной игре, моделирующей социальное предпочтение и изоляцию, у 19 студентов значимо смещалась АЛАР в F7/8 в сторону левого полушария, когда “партнеры” переставали бросать им мяч; при честной игре этого не происходило [132]. В другой группе из 40 студентов те, кто испытал отвержение, не отличались от группы честной игры ни по одному из показателей АЛАР. Во время отвержения правополушарная АЛАР в альфа-2-полосе (10.25–12.5 Гц) в F1/2, F3/4, FC1/2, FC3/4 и FC5/6 была положительно связана с выраженностью гнева и отрицательно – с ощущением контроля над ситуацией [193]. Во второй части исследования все испытуемые подвергались отвержению, при этом их уверяли, что другие игроки – реальные люди. Участники предварительно должны были долго и сильно сжимать резиновый мячик правой или левой рукой, что вызывало контралатеральное подавление альфа-ритма. Правополушарное смещение АЛАР в F5/6 и F7/8 при переходе от честной игры к отвержению было больше у сжимавших правую руку. В этой группе выраженность гнева в ответ на отвержение была связана с правосторонней АЛАР в латеральных и лобно-центральных областях [193]. В аналогичной парадигме 10 участников-мужчин в определенный момент начинали отвергаться выбранным ими женским персонажем в пользу другого мужского персонажа. Правосторонняя АЛАР, усредненная по AF3/4, F3/4, F7/8, F5/6, FC5/6, в момент, когда мяч был у женского персонажа, прямо коррелировала с субъективной частотой переживания испытуемыми ревности и гнева и обратно – принятия [107].

В исследовании 127 взрослых добровольцев разного пола показано, что те, кто предварительно подвергся стрессу (сильные выбросы сжатого воздуха в район горла) затем “наказывали” подставных участников за ошибки более сурово. Эффект не зависел от того, был ли по легенде стресс “назначен” испытуемому компьютером или другим человеком. При предупреждении о том, что

сейчас последует выброс воздуха, наблюдалось правостороннее смещение АЛАР в F7/8, сохранявшееся и после воздействия. У не подвергшихся стрессу испытуемых правополушарная АЛАР отрицательно коррелировала с уровнем агрессии, а у испытавших стресс эта связь была положительной [266].

Интересны исследования, так или иначе рассматривающие сдерживаемую агрессию или гнев. В ситуации, когда испытуемые были раздражены человеком ниже их по социальному статусу, склонность к открытому проявлению ими гнева была связана с правосторонним сдвигом АЛАР в паре F3/4 [151]. В еще одном исследовании студентам сообщили, что их ожидает общение с афроамериканцем их пола, что, по мнению авторов, могло не понравиться испытуемым. Во время подготовки записывалась ЭЭГ, а самой встречи не происходило. Левополушарный сдвиг АЛАР был связан с интенсивностью гнева, что было интерпретировано как влияние ситуации запрета на его выражение [287]. Однако у 26 молодых мужчин, разрезавших ножницами изображение фигуры человека (что рассматривалось как табуированное проявление агрессии), не выявлено при этом изменений АЛАР [1].

В большинстве исследований, таким образом, показана связь гнева с правополушарной АЛАР, что является серьезным аргументом в пользу мотивационных гипотез АЛАР, в сравнении с гипотезами эмоциональной валентности. Эффект показан для различных форм провокации гнева и зачастую также связан с субъективными оценками гнева и наблюдаемым агрессивным поведением. Однако существенное влияние на стабильность этих связей могут оказывать индивидуальные психологические различия испытуемых (поскольку у разных людей одна и та же ситуация может вызывать гнев, печаль, страх, беспомощность и другие эмоции). Также стоит заметить, что целый ряд проб индукции гнева не позволяет разделить роль собственно гнева и мотива самопрезентации, так как гневная реакция является одновременно социально желательной и демонстрирует социальную активность, патриотизм, антирасистские установки и др.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА И СОЦИАЛЬНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ

В соответствии с доминирующим пониманием функциональной роли АЛАР, социальная тревожность должна быть ассоциирована с левополушарной АЛАР, поскольку соотносится с поведением избегания и негативными эмоциональными переживаниями. Так, в разнополой группе взрослых испытуемых в ситуации социального стресса (имитация собеседования и решение математических задач в условиях видеосъемки) от-

мечен левополушарный сдвиг АЛАР в F3/4 и F7/8. Интересно, что результаты тестов поведенческих систем приближения и избегания не были связаны с исследуемыми показателями [59]. У молодых женщин АЛАР в зонах Бродмана 9 и 46 сопряжена с преодолением стресса от “собеседования”: правополушарная АЛАР была связана с адаптивным сердечно-сосудистым ответом и большей выраженностью эмоций приближения. Однако эти ассоциации выявлялись только в ситуации социальной угрозы, когда “комиссия” находилась в той же комнате и по завершении речи дала испытуемым негативные отзывы [146]. У 89 молодых мужчин в момент получения ими обратной связи о их личностных особенностях тревожность и социальная желательность влияли на АЛАР в F3/4 только если обратная связь была негативной и публичной (ее могла прочитать женщина, находившаяся в той же комнате). В этом случае тревожность была ассоциирована с левосторонней АЛАР, а социальная желательность — с правосторонней, что объясняется активацией мотива самопрезентации [39].

Студенты мужского пола при прослушивании скрипта, провоцирующего страх публичных выступлений, обнаружили тренд к правостороннему смещению АЛАР по сравнению с фоновой записью. Однако в последние минуты ожидания перед тем, как потребуются сказать речь, АЛАР становилась значимо более левополушарной [119]. Более интровертированные студенты характеризовались левосторонней АЛАР в F3/4 как при подготовке рассказа о смутившем их эпизоде из жизни, так и при просмотре записи аналогичной чужой речи при условии, что героиня видео действительно выглядела смущенно и тревожно [36]. Испытуемые, у которых такая подготовка вызывала левополушарное смещение АЛАР в F3/4, демонстрировали более быстрые реакции на мимику гнева и медленные — на мимику радости в dot-probe task. Результаты были специфичны относительно частотной полосы и локализации электродов [198]. У социально тревожных (по сравнению с нетревожными) 7-летних детей эта проба вызывала снижение мощности альфа-ритма (6–9 Гц) в F4 в момент непосредственно перед тем, как испытуемые должны были начать рассказ. Мощность альфа-ритма в F3 и F4, измеренная на разных этапах выполнения задачи, не различалась в зависимости от уровня социальной тревожности [228]. Студенты, которые в присутствии других людей и при видеосъемке должны были прочесть речь-экспромт на английском, не являвшемся их родным языком, демонстрировали при этом левополушарное смещение АЛАР, по сравнению с фоновыми записями до и после задания. Сдвиги АЛАР и субъективной тревоги в момент начала произнесения речи коррелировали друг с другом [276].

У студентов обоих полов в условиях высокого экзаменационного стресса показано специфичное снижение мощности альфа-ритма на фоновой ЭЭГ в правом верхнелобном квадранте, включающем F4. Однако собственно в паре F3/4 изменений обнаружено не было, а в F7/8 они отмечены на уровне тренда. Левостороннее преобладание альфа-ритма в верхнелобном квадранте также было ассоциировано с более выраженными соматическими симптомами в периоды выраженного стресса [150]. В аналогичной группе после процедуры индукции стресса, включавшей социальный компонент, АЛАР существенно не изменялась вне зависимости от способа ее измерения [209].

У 37 студенток, которым сообщили, что результаты предварительного исследования демонстрируют их расовые предрассудки, отмечено левостороннее изменение АЛАР, связанное с выраженностью чувства вины. Однако после этого при просмотре заголовков статей у участниц наблюдался противоположный сдвиг АЛАР вне зависимости от того, были ли это антирасистские или нейтральные статьи. Результаты интерпретируются авторами как следствие социальной динамики чувства вины, исходно провоцирующей поведение избегания, а затем — приближения. При этом правополушарная АЛАР во время чтения заголовка статьи о расовых предрассудках коррелировала с выраженностью желания прочесть саму статью [10].

Что касается личностных характеристик социальной тревожности и активности, в разнополой группе из 31 молодого взрослого человека правополушарная АЛАР, усредненная по Fp1/2, F3/4, F7/8, FC1/2 и FC5/6, положительно коррелировала не только с уровнем эмоционального интеллекта, но также с социальной активностью и самоконтролем [168]. По другим данным, показатель АЛАР у женщин-студенток не был связан с социальной тревожностью [101]. При сравнении небольших групп студенток показан тренд к более правополушарной АЛАР альфа-1-полосы в F3/4 у социально активных участниц. Стеснительность не была ассоциирована с АЛАР [227]. У студентов мужского пола правополушарная АЛАР во время подготовки к произнесению речи связана с самооценкой компетентности в публичных выступлениях [119].

У 37 семилетних детей правополушарная АЛАР в F3/4 в покое была положительно связана с материнскими оценками социальной активности ребенка и менее выраженными признаками смущения при необходимости рассказать на камеру о своем дне рождения [205]. У 48 детей в возрасте 4–6 лет правополушарная АЛАР (6–8 Гц) в F3/4 при наблюдении визуальных стимулов (аналог фоновой записи) положительно коррелиро-

вала с социальной компетентностью. Асимметрия уникальной части сигналов ЭЭГ демонстрировала более выраженную связь с социальной компетентностью, а также — значимые отрицательные связи с социальной тревожностью по оценкам матери и социальной зажатостью по результатам наблюдения [74]. В лонгитюдном исследовании 9-месячных детей в подгруппе с правополушарной АЛАР (6–9 Гц в F3/4) оценки негативной реактивности были связаны с развитием социальной настроженности к 4 годам [114].

В рассмотренных выше исследованиях прослеживается общая тенденция, состоящая в левополушарном смещении АЛАР в ситуациях, провоцирующих социальную тревогу. Зачастую это изменение происходит непосредственно перед началом проблемного социального взаимодействия и более выражено у интровертированных людей и в задачах, в которых испытуемые чувствуют свою некомпетентность. Правополушарная АЛАР, напротив, достаточно надежно связана с уровнем социальной активности участников.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА ПРИ ВОСПРИЯТИИ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ МИМИЧЕСКИХ ВЫРАЖЕНИЙ

Выражение лица — главный источник визуальной информации о эмоциональном состоянии человека. Восприятие мимики других людей, произвольная и произвольная собственная экспрессия, таким образом, могут оказывать различное влияние на показатели АЛАР. Известно, что у молодых людей наблюдение мимики радости, по сравнению с другими базовыми эмоциями, увеличивало мощность альфа-ритма в F4 и смещало АЛАР в F3/4. Усиление альфа-ритма в F3 отмечено в ответ на экспрессию гнева, страха и удивления, но не печали, возможно, в связи с низкой интенсивностью этой эмоции. Эти результаты указывают на то, что валентность не содержит всей информации, нужной для предсказания латеральности лобного коркового ответа [13, 15]. Маскированное предъявление портретов с соответствующей мимикой вызывало избирательное снижение мощности альфа-ритма в F4 и повышение лобной когерентности в альфа-диапазоне [14]. В группе женщин-студенток с низким уровнем нейротизма просмотр фотографий с выражением радости при инструкции сопереживать эмоциям модели был ассоциирован с левополушарной АЛАР в F3/4 [78]. У подростков обоих полов правополушарная АЛАР в F3/4, F7/8 и Fp1/2 была положительно связана с оценкой испытуемыми эмоциональной валентности видео с мимикой страха [176]. Еще в одной разнополой группе студентов наблюдение фотопортретов с экспрессией гнева, страха, радости или печали не вызвало сдвига АЛАР [16].

Интересно, что у студентов женского пола левосторонняя фоновая АЛАР в F3/4 как в альфа-1, так и в альфа-2 полосе была связана со способностью определять эмоциональное состояние модели по фотографии зоны глаз. Тренды в этом направлении отмечены также для пар Fp1/2 и F7/8 [218].

У 44 студентов женского пола с правополушарной фоновой АЛАР, усредненной по F3/4 и F7/8, не выявлено предвзятости внимания в отношении изображений лиц с мимикой гнева. При левосторонней АЛАР и при условии наличия 1-секундной задержки между предъявлением лица и целевого стимула были возможны как “предпочтение”, так и “избегание” таких фотографий в зависимости от мощности альфа-ритма в правой теменной области [83]. В другой группе студентов преимущественно женского пола правополушарная АЛАР в F3/4 в покое была связана с повышенным вниманием к фотографиям лиц, выражающих гнев [172]. Однако у испытуемых в возрасте 20–28 лет в равном половом соотношении не обнаружено связи АЛАР и перцептивного “предпочтения” лиц, выражающих эмоции радости или гнева, в dot-probe task [235].

У взрослых людей при наблюдении ими коротких видео, демонстрирующих экспрессию гнева, отмечена более правополушарная АЛАР в F7/8 и, на уровне тренда, в F3/4, по сравнению с экспрессией боли. Правосторонняя АЛАР в ответ на мимику боли отрицательно коррелировала с эмпатической заинтересованностью в других людях. У 8-месячных детей АЛАР (6–9 Гц), напротив, была более правополушарной для видео с мимикой боли. Авторы предполагают, что в 8 мес. выражение боли другого человека рассматривается не как негативное, а как интересное и заслуживающее внимания [174]. Дети 8 мес. реагируют на видео со схематичной экспрессией страха левополушарной АЛАР (4–8 Гц в F3/4), если изображение показано в правильной ориентации (не перевернуто); в ответ на мимику радости АЛАР не отмечается. В 4 мес. подобные различия еще не воспроизводятся [175]. У детей 5–7 лет АЛАР (8–12 Гц в FC5/6) не связана с отвлекающим влиянием эмоционального фотопортрета во время простого когнитивного теста [244].

Показано влияние не только эмоциональной мимики, но и направления взгляда стимульного лица. У 23 студенток отмечена правополушарная АЛАР в F3/4 в ответ на лица с взглядом прямо на испытуемых, по сравнению со скошенным вбок. Однако результат воспроизводился только при наблюдении живой модели через мерцающую ширму (а не фотографии) и только для моделей женского пола [203]. В разнополой группе из 15 участников 20–40 лет показаны аналогичные закономерности, за исключением влияния пола

модели [117]. Однако в группе интровертированных студентов отмечено левостороннее изменение АЛАР в F3/4 при наблюдении лица модели, “смотрящего” прямо на испытуемого [263]. По данным еще одного исследования, АЛАР в F3/4 и F7/8 у студентов женского пола не изменялась в зависимости от направления взгляда женщины-модели и наличия социальной улыбки. Фоновая АЛАР при этом была прямо связана с латерализацией изменения АЛАР в ответ на прямой взгляд модели [202].

АЛАР также, вероятно, отражает и обработку других аспектов информации о стимульных лицах, если они являются эмоционально значимыми. У студентов европеоидной расы в dot-probe парадигме для выявления расовых предрассудков правополушарная АЛАР в паре F7/8 была связана с большими различиями в амплитуде компонента P2 между потенциалом в ответ на фотографии лица европеоидной или экваториальной расы [9].

У 36 молодых испытуемых, в основном женщин, при позировании эмоций, отражающих тенденцию приближения (радость и гнев), и искусственных выражений лица, не связанных с эмоциями, отмечена правополушарная АЛАР при использовании объединенного ушного референса. Для экспрессии, связанной с избеганием (печаль, страх и отвращение), практически для всех отведений и монтажей фиксировалась левосторонняя АЛАР. Сравнения показали левополушарное смещение АЛАР для эмоций избегания, в сравнении с эмоциями приближения и контрольной мимикой, в F3/4, F7/8, F7C1/2 во всех монтажах. Интересно, что значительная часть участников при позировании отметила реакции, конгруэнтные изображаемому эмоциям [34, 35]. Фоновая правополушарная АЛАР в тех же отведениях была ассоциирована с большей вероятностью возникновения и интенсивностью переживания гнева, отвращения и радости [34]. При позировании решительной мимики испытуемые характеризуются более правополушарной АЛАР в F3/4 по сравнению с удовлетворенной и, на уровне тренда, нейтральной экспрессией [208]. У студентов, показавших хорошую способность к разделению управлению мимическими мышцами, воспроизведенная ими “дюшенновская” улыбка (и губами, и глазами) отличается от других видов улыбки меньшей мощностью альфа-ритма в T3/4 [60].

Естественно возникающая в ответ на эмоциональные видеозаписи счастливая мимика, по сравнению с выражением отвращения, сопоставилась у взрослых женщин более правополушарной АЛАР специфично в F3/4 и T3/4 вне зависимости от субъективной оценки видеосрывков [46]. В похожем исследовании испытуемые в моменты возникновения формальной улыбки

(только губами), по сравнению с состоянием покоя, демонстрировали снижение мощности альфа-ритма в F4 и T4. Фрагменты с “дюшенновской” улыбкой отличались от участков ЭЭГ во время других видов улыбки менее выраженным альфа-ритмом в T3 [61].

Для 10-месячных девочек в моменты “дюшенновской” улыбки, которая чаще предназначалась матери, наблюдалась меньшая мощность ЭЭГ в полосе 3–12 Гц слева избирательно в F3/F4, по сравнению с формальной улыбкой, чаще адресованной незнакомцу. Если печальное или гневное выражение лица сопровождалось плачем, у детей регистрировалось снижение мощности в полосе 3–12 Гц в F4 [70]. У двухлетних детей АЛАР в 6–9 Гц в F3/4 была смещена влево в моменты, когда их выражение лица могло быть точно определено как печальное. На качественном уровне также отмечена правополушарная АЛАР в сегментах ЭЭГ, записанных у детей с гневной мимикой [51].

Исследования восприятия статичных фотографий эмоциональной экспрессии дают несогласованные результаты и в целом не соотносятся с гипотетической латерализацией представительства эмоций в префронтальной коре. Это может подтверждать тезис Р. Дэвидсона [45] о принципиальном различии процессов восприятия чужих и переживания собственных эмоций. Данные, полученные при демонстрации видеофрагментов, видятся недостаточными для формулирования выводов. При этом интерес представляют сравнения АЛАР в ответ на прямой и отведенный в сторону взгляд в зависимости от соотношения пола испытуемых и моделей и личностных характеристик участников. Эксперименты с позированием эмоций в целом показывают связь право-/левополушарной АЛАР с эмоциями приближения / избегания, соответственно. Различия в асимметрии альфа-ритма при искренней, “дюшенновской”, и произвольной улыбке, хотя отмечаются и в лобных отведениях, более характерны для височной доли.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА ПРИ ВОСПРИЯТИИ ДРУГИХ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ СТИМУЛОВ

Не менее популярная линия исследований использует в качестве стимулов изображения и видеофрагменты, не содержащие эмоциональной мимики, но, тем не менее, эффективно вызывающих определенные эмоциональные состояния. Также в этом разделе рассматривается влияние обонятельных и звуковых стимулов, включая музыкальные, и отдельно выносятся результаты, полученные на детях первых лет жизни.

В одном из исследований 128-канальная ЭЭГ 9 юношей-студентов не показала каких-либо изменений мощности лобного альфа-ритма в связи

с валентностью просматриваемых стимулов из международной системы эмоциональных изображений (IAPS) [179]. В другом – у студентов обоих полов просмотр неприятных фотографий сопровождался большей мощностью лобного альфа-ритма в обоих полушариях [191]. В группе студентов с преобладанием женщин негативные изображения из IAPS, в сравнении с позитивными, вызывали более выраженное снижение интенсивности альфа-ритма в правом полушарии, однако этот эффект сильнее проявлялся в теменных и височных областях, чем в лобных [124]. Также и по другим данным, у молодых испытуемых АЛАР не различалась в зависимости от валентности фотографий из IAPS [3, 84, 222]. Однако левосторонняя АЛАР в покое была связана с более негативной оценкой изображений из негативной и нейтральной групп [3].

В еще одном исследовании студентов, преимущественно женского пола, предъявление фотографий, провоцирующих мотивацию приближения в позитивном и негативном (гнев) эмоциональном контексте, а также мотивацию избегания, не отличалось по вызванной АЛАР в F7/8 от демонстрации нейтральных изображений [204]. В аналогичной группе участники с левополушарной АЛАР в F3/4 характеризовались сходными реакциями на стимулы различной валентности, а с правополушарной – смещением АЛАР вправо и более выраженным P300 в ответ на негативные изображения [250].

По данным ЭЭГ и функциональной спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне, у 21 взрослого испытуемого, наблюдавших стимулы из IAPS, активность правого полушария в ответ на негативные изображения была значительно выше, чем на позитивные; эффект локализовался в зонах Бродманна 9 и 10. Различий в асимметрии активности мозга для степени яркости вызываемых эмоций и для сочетания валентности и силы эмоций обнаружено не было [17]. У 47 добровольцев в возрасте 57–60 лет правополушарная АЛАР в Fp1/2 и FC3/4 была обратно связана с амплитудой мышечных реакций на неожиданный звук, следовавший после (но не во время) негативного изображения из IAPS [126].

В группе из 165 женщин в возрасте 18–59 лет просмотр фильма, провоцирующего яркие негативные эмоции, сопровождался смещением АЛАР в F3/4 влево, по сравнению с фоновой записью ЭЭГ [184]. Аналогичной группе участниц без недавнего травмирующего опыта было предъявлено видео со сценами страдания и смерти людей, что вызвало левосторонний сдвиг АЛАР в F3/4, устранившийся по окончании фильма. Выраженная левосторонняя АЛАР соответствовала ухудшению настроения после просмотра и легким посттравматическим реакциям в течение следующей недели. При исходно правополушар-

ной АЛАР в F3/4 и F7/8 ее изменение в ответ на фильм было более выраженным [189]. У 24 студентов женского пола выявлена более правополушарная АЛАР для видео, вызывавшего эмоцию радости, в сравнении с индуцировавшими различные негативные эмоции [129].

У студентов просмотр видеозаписи, вызывавшей нежность, приводил к смещению АЛАР вправо, а гнев — влево. В F3/4 фрагменты для эмоции нежности, в сравнении с удовольствием, были ассоциированы с более мощным альфа-ритмом в правом полушарии. Гнев соответствовал меньшей интенсивности правополушарного альфа-ритма, чем страх, при сопоставимой мощности в альфа-полосе слева [285, 286]. Провокация ощущения межличностной теплоты с помощью демонстрации специального видео не влияла на показатели АЛАР [236].

У женщин в возрасте 17–41 год АЛАР в покое была ассоциирована с выраженностью эмоций, вызванных подобранными видеофрагментами. Левополушарная АЛАР в F3/4 не была связана с фоновым настроением, но сопутствовала более негативной реакции на просмотренные отрывки. На уровне отдельных эмоций обнаружена связь с интенсивностью страха и тренд для отвращения [257]. По Nagemann et al. [86], правая лобная фронтальная активность связана с интенсивностью, а не с валентностью эмоционального ответа на видеосюжет. В исследовании авторов правополушарная АЛАР в Fp1/2 негативно коррелировала с реактивностью в отношении позитивных эмоций, что противоречит стандартному пониманию эмоциональной роли биомаркера. Среди студентов женского пола у участниц с устойчивым показателем АЛАР правостороннее доминирование альфа-ритма в F3/4 было прямо связано с выраженностью позитивных переживаний в ответ на приятные отрывки и обратно — с силой негативных переживаний для неприятных видео. Эффект был топографически специфичным [280]. У молодых испытуемых, в основном женщин, паттерн изменения ЭЭГ при просмотре эмоциональных видео соответствовал гипотезе мотивационной направленности: правополушарная АЛАР в F3/4 для эмоций приближения и левополушарная — для эмоций избегания, но только при условии фоновой правополушарной АЛАР [155].

В двух исследованиях с общей выборкой в 136 студентов, в основном женского пола, АЛАР в F3/4 и FC3/4 при просмотре видео, вызывающих негативные эмоции, не отличалась от фоновой. Изменения АЛАР при демонстрации фильмов не коррелировали с эмоциональным ответом испытуемых. Однако правополушарная АЛАР в момент наблюдения сцен геноцида была связана с последующей более сильной ориентировочной реакцией на нейтральные кадры из этого фильма

[165]. В аналогичной группе из 66 человек видео, индуцировавшие нейтральное состояние, печаль и страх, производили одинаковый эффект — увеличение мощности альфа-ритма избирательно в F4. Меньшая мощность альфа-ритма в F3 и F4 была связана с меньшими показателями печали и тревоги после просмотра видео, однако эти эффекты были строго симметричными [55]. В работе на материале 30 добровольцев, преимущественно мужского пола, отрывки фильмов, провоцирующих счастье, радость, гнев, отвращение, страх/тревогу и печаль, сопровождалась множественными изменениями асимметрии ЭЭГ, но не для альфа-ритма во фронтальной области [4].

Отдельно рассмотрим данные по некоторым специфичным категориям стимулов. Правополушарная АЛАР, усредненная в AF3/4, F3/4, F5/6, F7/8, у праворуких женщин-студенток во время наблюдения фотографий десертов была выше, чем для нейтральных слайдов, только у испытуемых, которые особенно любят сладкое или сравнительно давно ели [75]. При решении специальной когнитивной задачи после просмотра изображений десертов участники продемонстрировали сужения фокуса внимания, степень которого была связана с правополушарной АЛАР при предъявлении фотографий сладостей. Время с момента последнего приема пищи до начала исследования избирательно коррелировало с правополушарной АЛАР в альфа-1-полосе в зоне FC, а на уровне тренда — и в F [102]. Интересно, что студенты обоих полов показывают правополушарную АЛАР (усредненную по парам F3/4, F7/8, FC3/4) при виде сладостей только когда сидят, наклонившись вперед, а не откинувшись в кресле [104]. Стоит добавить, что ценность пищевого подкрепления связана с правосторонней АЛАР, а выраженность ограничительного пищевого поведения — с левосторонней [281].

У студентов левополушарная АЛАР в F3/4 была связана с силой сопереживания, эмоций печали и дискомфорта при просмотре изображений бедствующих детей, но не с желанием оказать волонтерскую помощь [261]. В группе студентов женского пола правополушарная АЛАР, усредненная по 8 парам отведений, была положительно связана с размером пожертвования в благотворительный фонд после просмотра видео, описывавшего трудности жизни детей в Бангладеш [122].

Просмотр студентами сексуально окрашенного видео, в сравнении с нейтральным, вызывал левостороннее смещение АЛАР в F3/4, F7/8 и Fp1/2. Уровень психического сексуального возбуждения испытуемых никак не был связан с АЛАР [206]. У гетеросексуальных студентов мужского пола отмечен правополушарный сдвиг АЛАР в окне 0.35–1.35 с после стимула в ответ на эротические изображения, но не на аналогичные

по показателям валентности и эмоциональной насыщенности спортивные. Однако сходная реакция наблюдалась и для фотографий людей, занятых повседневными делами [234].

По данным небольшой группы студентов, наблюдение на фотографиях красивых моделей было ассоциировано с выраженным правополушарным преобладанием альфа-ритма в паре F5/6, а некрасивых — с левополушарным [31]. Приятные рекламные ролики сопровождалась большей левосторонней (F1) плотностью спектра в альфа-полосе, чем неприятные. Однако в корреляционном анализе левосторонняя синхронизация альфа-ритма, напротив, была негативно связана с приятностью изображения. Несогласованность результатов могла быть связана с тем, что ролики оценивались ретроспективно, а также с процедурой их отбора для оценки [265]. У молодых людей просмотр видео, которым они захотели бы поделиться в социальных сетях, был связан со смещением влево АЛАР в F3/4. Авторы рассматривают вирусное распространение видео в контексте мотивации избегания — как способ предотвращения социальной изоляции [64]. Правополушарная АЛАР в F7/8 оказалась ассоциированной со скоростью понимания сути шутки, но не с интенсивностью удовольствия от юмора [187].

В еще одном исследовании 24 участника в возрасте 19–36 лет в равном половом соотношении приняли участие в прогулке по парку в виртуальной реальности. При этом стимулы внешней среды и тестовые задания были направлены на провокацию печали. После такой интервенции алгоритм LORETA показал снижение мощности альфа-ритма в правой нижней лобной извилине [216]. Индукция межличностной теплоты с помощью личных воспоминаний приводила к снижению мощности левополушарного лобного альфа-1-ритма, по сравнению с фоновой записью. Это снижение коррелировало с субъективной интенсивностью эмоции [236]. Экспериментальное индуцирование тревоги с помощью гипноза, по данным LORETA, привело к правостороннему смещению бета-2 активности, которая может упрощенно рассматриваться как антипод альфа-ритма, на лобном полюсе [125]. У гипнабельных испытуемых, которым было внушено обезболивание, в условиях болевой стимуляции отмечалась левосторонняя асимметрия альфа-ритма, однако она не была специфична ни в частотном, ни в топографическом отношении [54]. На негативные стимулы, предъявляемые во сне, испытуемые реагировали левополушарным смещением АЛАР. Эффект не зависел от фазы сна и не отмечен для других полос ЭЭГ [65]. В интересном пилотном эксперименте [8] у 6 испытуемых, у которых были сформированы ассоциации пяти стимулов с различной выраженностью эмоции радости, отмечены соответствующие показатели лобной асимметрии альфа-

ритма в F3 + 7/4 + 8. Этого не наблюдалось у 3 участников, у которых не удалось вызвать устойчивые ассоциации.

У испытуемых в возрасте 18–28 лет приятные аудиальные стимулы были связаны с более мощным альфа-ритмом справа в парах Fp1/2, F3/4, а неприятные — слева в паре Fp1/2 [57]. В кроссовер-исследовании 48 испытуемых в равном половом соотношении не показали корреляций АЛАР в F3/4 с валентностью прослушанных эмоциональных звуков [167]. В последующей работе [166] с теми же стимулами во всех подгруппах и при всех условиях АЛАР была правополушарной. Однако сильнее эта латерализация была выражена для положительно окрашенных аудиофрагментов у мужчин, получивших инструкцию сконцентрироваться на действиях, которые нужно предпринять при подобных звуках. Данный результат поддерживает идею о том, что АЛАР свойственна эмоциональным ситуациям, но определяется мотивационным аспектом. В еще одном исследовании студентам бинаурально предъявлялись пары слов так, что осознанно воспринималось только одно слово из пары. В случае, когда осознавалось эмоциональное слово, вне зависимости от его валентности, АЛАР смещалась вправо, а при подсознательном восприятии эмоциональных слов — влево. Обнаружен тренд к большему подавлению альфа-ритма в F3 в ответ на позитивные, а в F4 — на негативные неосознаваемые слова [279].

80 студентов обоих полов прослушивали фрагменты записи смеха и рыданий, по данным независимой выборки, достоверно вызывающие целевые эмоции. Участники с фоновой левополушарной АЛАР в F7/8 не изменяли ее в ответ на звуковые стимулы. У лиц с правосторонней АЛАР показатель смещался в сторону правого полушария для радостного стимула, а для грустного — влево, при последующем нейтральном стимуле наблюдался частичный возврат к исходным значениям [185]. Результаты участников подгруппы правосторонней АЛАР хорошо соотносятся с представлениями Р. Дэвидсона об оптимальном эмоциональном стиле (гибкость и быстрое восстановление после негативных воздействий). В еще одном исследовании звуки ликования и паники группы людей вызывали лево- или правополушарный сдвиг АЛАР в F3/4 в зависимости от компетентности в распознавании и регуляции эмоций [183]. В разнополой группе студентов правополушарная АЛАР в F3/4 в ответ на невербальные звуковые стимулы, связанные с агрессией, была ассоциирована с патологическим негативизмом, а левополушарная при восприятии безутешного плача — с отрешенностью [182].

Яркость эмоционального состояния после прослушивания первой части 5-й симфонии Бетховена была ассоциирована со снижением лобной

мощности в альфа-1-полосе в правом полушарии. Авторы отнесли этот результат на счет тревожной реакции на неожиданные гармонические движения [169]. В другом исследовании у студентов обоих полов мощность лобного альфа-ритма билатерально была обратно связана с интенсивностью эмоций от музыкального отрывка, а правополушарная АЛАР — с их позитивной валентностью [229]. Прослушивание музыкальной темы в разных ладах и темпах показало, что натуральный мажорный лад ассоциирован с более радостными и спокойными ощущениями и правосторонней АЛАР, в сравнении с натуральным минорным и локрийским (наиболее тревожно и мрачно звучащий лад из минорной группы). Высокий темп был связан с эмоциями радости и гнева и с правополушарной АЛАР [260]. Показано, что приятные, гармоничные классические произведения, по сравнению с отрывком, провоцирующим страх, вызывают левополушарную метаболическую активацию в верхней височной области, а на ЭЭГ формируется сеть когерентных внутриволушарных связей вокруг левых височных отведений [66]. Правосторонняя АЛАР, усредненная по 9 парам лобных и лобно-центральных электродов, в записи ЭЭГ покоя при закрытых глазах соответствовала более позитивной оценке эмоций, передаваемых инструментальными композициями, и собственной реакции, особенно на отрывок, определенный как негативный [224]. Однако в некоторых исследованиях получены нулевые результаты. У 30 студентов АЛАР не отличалась при прослушивании эмоциональной музыки с различной нормативной валентностью [28]. Также изменение музыкальных отрывков, сделавшее их более диссонансными, не сказалось на показателях АЛАР студентов обоих полов [220].

У здоровых студентов 18–28 лет с левосторонней АЛАР в F7/8 выраженность асимметрии снижалась при стимуляции приятными одорантами (ванилин, фенилэтиламин и лимонное эфирное масло). У участников с правосторонней АЛАР ее показатели не изменились [278]. В группе из 49 женщин в возрасте 58–70 лет показано, что приятный запах (ваниль) способствует избирательному снижению мощности альфа-ритма в левых лобных отведениях (Fp1, F3, F7), а неприятный (валериана) не отличается по этому параметру от нейтрального (вода) [143]. У четверых молодых мужчин не отмечено межполушарных различий в вызванных реакциях ЭЭГ на презентацию приятного и неприятного одоранта [21], однако выборка данного исследования вряд ли обеспечила достаточную статистическую мощность.

Завершая главу, рассмотрим данные, полученные на материале младенцев и детей. Fox, Davidson [71] утверждают, что межполушарная асимметрия ответов на приятные/неприятные стимулы обнаруживается уже в первые дни жизни.

Однако детальные результаты этой работы вызывают вопросы о их специфичности относительно как отведения, так и частотной полосы. Кроме того, у восьмимесячных детей АЛАР не изменялась в ответ на зрительные и слуховые стимулы, указывающие на опасность, в сравнении с нейтральными [156]. Правополушарная АЛАР (4–8 Гц) в ответ на музыкальные фрагменты, отмечалась начиная с 12 мес. При этом отрывки, гипотетически ассоциированные с разными эмоциями, не отличались друг от друга по вызываемой АЛАР [230].

С другой стороны, среди 80 6-месячных детей подгруппа с левополушарной АЛАР в Fp1/2 характеризовалась большей выраженностью эмоции печали при приближении незнакомца по сравнению с группой симметрии [23]. В 12–14 мес. дети, которые начинали плакать, если видели, как мать уходит от них, отличались большей мощностью альфа-ритма (6–9 Гц) специфично в F3 в состоянии покоя [47, 68]. Однако в 2 года различий АЛАР между группами не наблюдалось [68]. У 21 ребенка в возрасте 1 год 9 мес. при покидании матерью отмечено билатеральное снижение мощности лобного альфа-ритма [51]. У 10 пятилетних детей, принадлежащих к этническим меньшинствам, просмотр “комикса” о радостной, грустной или страшной ситуации, а также финалов, закрывавших эти ситуации, был ассоциирован с правополушарной АЛАР. Для “комикса”, связанного с гневом, и фоновой записи (нейтральный зрительный стимул) достоверной асимметрии обнаружено не было [199]. Для 128 детей 6–10 лет уровень удовольствия (оцененный наблюдателями) от возможности напугать родителя коробкой, из которой неожиданно вылетает игрушка, был связан с правополушарной АЛАР в F7/8 [153]. Таким образом, у новорожденных и детей более вероятна связь АЛАР с предрасположенностью к определенным эмоциональным реакциям, чем ее изменение в ответ на те или иные эмоциональные стимулы.

Резюмируя раздел, стоит заметить, что изменения АЛАР в ответ на эмоциональные стимулы и взаимодействия фоновой АЛАР и эмоционального ответа зачастую не соответствуют ни эмоциональной, ни мотивационной гипотезе. Особенно несогласованность результатов выражена для наблюдения статичных изображений. В случае видеофрагментов, напротив, значительная часть исследований демонстрирует предсказуемые связи АЛАР с эмоциональными реакциями. Правополушарная АЛАР характерна для наблюдения изображений сладостей, особенно у лиц, склонных к их употреблению. При исследовании более сложных стимулов результаты, в основном, оказались согласованными с гипотезой валентности.

Для звуковых стимулов результаты видятся неоднозначными, и, по крайней мере, для социаль-

ных звуков изменение АЛАР, связанное с их прослушиванием, вероятно, модулируется рядом личностных характеристик. В случае музыкальных отрывков большинство исследователей обнаружили связь позитивной валентности и правосторонней АЛАР. Возможно, для стимуляции приятными одорантами характерно подавление левостороннего лобного альфа-ритма, однако требуются дополнительные исследования вопроса. У новорожденных и детей в большинстве исследований не выявлено различий АЛАР при предъявлении им позитивных и негативных стимулов, однако сила реакций на естественные значимые события (например, временное покидание матерью) может быть связана с фоновой АЛАР.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Помимо констатации изменения АЛАР в эмоционально значимых ситуациях, прояснение психофизиологического значения маркера требует установления количественных связей между АЛАР и реакций испытуемых на эти ситуации. Ниже будут рассмотрены публикации, включающие описания таких ассоциаций.

У студентов женского пола размышления, провоцирующие страх, сопровождались левополушарной, а радость и печаль — правополушарной АЛАР в F3/4 [5]. Показатель АЛАР был сопоставим при воображении исполнения сильных желаний и сцен с близкими людьми. Однако субъективный уровень нетерпеливого ожидания был связан с более интенсивным правополушарным альфа-ритмом, а теплоты и мягкости — с левополушарным [268]. В еще одном исследовании студенты должны были вспомнить ситуацию, в которой имели власть над другим человеком или ту, в которой они были в подчиненном положении. Первая группа во время выполнения задания характеризовалась смещенной вправо АЛАР во всех лобных парах (F3/4, F5/6, AF3/4), но не в центрально-теменном регионе. Авторы указывают, что социальная власть связана со средой, предоставляющей свободный выбор и обогащенной вознаграждениями [20]. В группе из 93 мужчин АЛАР в F3/4 смещалась влево при воображении сюжета, активирующего систему подавления поведения (по сравнению с сюжетом для системы бегства, борьбы и замирания и с нейтральным). Субъективная выраженность панических переживаний, как, впрочем, и тенденций системы приближения, при этом коррелировала со степенью правостороннего сдвига АЛАР [269]. Однако испытуемые, инструктированные размышлять о том, что их беспокоит и нервирует, демонстрировали увеличение мощности бета-ритма в левом полушарии, но не изменяли АЛАР [25]. Также и у

20 молодых людей обоих полов воспоминания, связанные с чувствами счастья и гнева, не производили смещения АЛАР в F3/4 [145].

Далее рассмотрим несколько исследований негативного эмоционального состояния испытуемых без обращения к воображению или воспоминаниям. У 20 добровольцев была записана ЭЭГ во время простой компьютерной игры, которая или всегда управлялась правильным образом, или предполагала игнорирование 15% команд игрока. АЛАР в F3/4 была связана с выраженностью ощущения контроля над игрой, в Fc1/2 — с ней же, а также с положительной валентностью эмоций и их низкой интенсивностью, а в Fp1/2 — с тем, корректно ли работало управление [212]. В тесте, моделирующем кражу и дознание, испытуемые были склонны реагировать на “украденный” ими предмет смещением влево АЛАР в F3/4 на отрезке в 2 с после предъявления стимула [158]. В ходе выполнения когнитивной задачи при нарастающем уровне внешнего стресса фоновая АЛАР участников не была связана с поведенческими показателями. Однако правосторонняя АЛАР при максимальном стрессе (периодические сильные удары током) была специфично ассоциирована со слабой ориентировочной реакцией на громкий белый шум, большей чувствительностью системы активации поведения к вознаграждению и меньшей субъективной оценкой неприятности процедуры [82].

У студентов колледжей-интернатов 1 курса правосторонняя АЛАР в F5/6 и F7/8 была ассоциирована со степенью дискомфорта из-за покидания родительского дома, однако у тех же студентов на 2 курсе АЛАР не показывала связи с ретроспективной оценкой этого дискомфорта [246]. У 56 студентов обоих полов показатель тревожного напряжения положительно коррелировал с правосторонней АЛАР, но только в альфа-2 полосе и в Fp1/Fp2. В последующей репликации была подтверждена данная связь и дополнительно выявлена позитивная корреляция АЛАР в альфа-1 полосе в Fp1/2 и депрессивной симптоматики [186].

В контексте индивидуального развития для детей характерно смещение АЛАР влево к 2.5–3.5 годам с последующим восстановлением правополушарного доминирования. У детей, выросших в семье, восстановление начинается с точки 2.5 года, и к 8 годам формируется выраженная правосторонняя АЛАР, а у воспитывавшихся в детском доме минимум отмечен в 3.5 года, и в 8 лет АЛАР остается левополушарной, хотя и близкой к нулевой отметке. При помещении детей в патронажную семью раньше, чем в два года, траектория изменения АЛАР ближе к нормальной. Однако если это происходило позже двух лет, то не оказывало влияния на динамику АЛАР. Примечательно, что данный показатель в 3.5 года

был связан с развитием эмоциональных нарушений к 4.5 годам. Авторы указывают на то, что период после 2 лет — критический для развития нормальных реакций избегания [161].

В двух группах девочек-подростков, подвергавшихся насилию, отмечена более левосторонняя АЛАР в покое, по сравнению со сверстницами без такого опыта [147, 173]. Показана стабильность этих различий, по крайней мере, на интервале в полгода [173]. У детей в возрасте 6–12 лет, преимущественно из малообеспеченных семей африканского происхождения, пол опосредовал связи опыта пережитого насилия и АЛАР. Мальчики, пережившие насилие, отличались более правополушарной АЛАР в F3/4. У девочек, испытавших насилие, отмечена более левополушарная АЛАР в F3/4. Заметим, что не все результаты являлись специфичными [40].

Интересны данные о модуляции АЛАР в контексте сна и его депривации. Так, показатели АЛАР, по крайней мере, в F3/4, во время бодрствования и сна [18], особенно в фазе быстрых движений глаз [18, 226, 242], оказались тесно взаимосвязанными, а правополушарная АЛАР на ЭЭГ, записанной за несколько минут до принудительного пробуждения, была связана с силой эмоции гнева во сне по данным самоотчета [242]. В группе молодых людей с равным половым соотношением депривация сна в течение одной ночи производила тренд к левостороннему сдвигу АЛАР (особенно в полосе 11–13 Гц) в покое, связанный с ощущением сонливости и недостатка бодрости [284].

Отдельно стоит рассмотреть АЛАР при эмоциональных реакциях у детей. У девочек в возрасте 10 месяцев при появлении матери наблюдалась большая плотность источников тока в диапазоне 6–8 Гц в F3, чем в момент, когда мать приблизилась вплотную. Правосторонняя АЛАР в F3/4 положительно коррелировала с наличием вокализации в момент появления матери и при ее приближении [69]. По результатам другого исследования, АЛАР не была связана с показателями эмоционального поведения, оцененными экспертами. Однако, дети с 7–12 мес., которые раньше начинали плакать в отсутствие матери, характеризовались преимущественно левополушарной АЛАР [68].

У 108 детей разного пола в возрасте 6–10 лет левополушарная АЛАР в F7/8 во время приятной игры с родителем была связана с таким компонентом эмпатии, как попытка отвлечь от боли, улучшить состояние страдающего другого, а правополушарная — с сопереживанием радости и облегчению другого человека. Правосторонняя АЛАР в Fp1/2 была ассоциирована с выраженностью у участников эмоции удовлетворения по оценкам родителей. Во время игры с исследовате-

лем левополушарная АЛАР в Fp1/2 была сопряжена с сопереживанием страдания другого человека и попытками изменить его состояние. Эти эффекты, в основном, не воспроизводились для пары P3/4 [154].

У молодых (5–8 мес.) матерей фоновая левополушарная АЛАР по 6 электродам вокруг F3/4 была ассоциирована с тревожностью и ощущением напряжения. Просмотр участницами видео их собственного ребенка, испытывающего радость, гнев или нейтральный интерес, сопровождался левополушарной АЛАР, связанной с уровнем раздражения матерей в ответ на видео с провокацией стресса или гнева у их ребенка, испытывающим гнев/стресс. Левополушарная АЛАР при наблюдении видеозаписей также коррелировала с выраженностью эмоций радости и интереса ребенка на видео по оценке матери, а отдельно для видео с гневом — с интенсивностью гнева ребенка в этой пробе, по мнению матери. Левополушарное смещение АЛАР у матерей в ответ на радостное видео было связано с меньшей силой чувства вины при наблюдении ребенка в стрессовой ситуации; в ответ на видео с эмоцией гнева — с меньшей выраженностью радости и большей интенсивностью гнева, печали и озабоченности; на нейтральное видео — с меньшей выраженностью радости. Правополушарное смещение АЛАР при просмотре видео связано с такими компонентами эмоциональной доступности, как чувствительность, структурирование границ и ненавязчивость во время свободного взаимодействия с ребенком [139].

В целом, для большей части работ связи АЛАР и эмоционального состояния у взрослых и детей соответствуют мотивационной гипотезе, однако представлены и противоположные и нулевые результаты. Также сравнительно надежно документирована связь левополушарной АЛАР и опыта перенесенного насилия у девочек.

АСИММЕТРИЯ ЛОБНОГО АЛЬФА-РИТМА И РЕГУЛЯЦИЯ ЭМОЦИЙ

Концептуализация АЛАР Р. Дэвидсоном связывает ее, в первую очередь, со способностью организма восстанавливать спокойное состояние после пережитых интенсивных эмоций [41]. Применительно к людям, это качество может выражаться в относительной успешности эмоциональной регуляции. В релевантных исследованиях наиболее часто рассматриваются реакции когнитивной переоценки и подавления эмоций как прототипы адаптивной и неадаптивной эмоциональной регуляции.

Так, когнитивная переоценка аверсивных стимулов, по сравнению с их пассивным наблюдением, сопровождалась сдвигом АЛАР вправо в раз-

нополой группе студентов. У мужчин предпочтительнее копинг-реакций когнитивной переоценки было связано с более выраженным изменением АЛАР [32]. У 78 студентов женского пола продуктивность совладания с гневом с помощью когнитивной переоценки оказалась ассоциированной с более правополушарной АЛАР в парах Fp1/2 и F7/8 [188]. Интенсивность использования стратегии когнитивной переоценки может быть связана с правосторонней АЛАР в дорсальных и левополушарной АЛАР в вентральных отведениях [277]. Авторы объясняют этот результат гетерогенностью самой копинг-стратегии.

В некоторых исследованиях зафиксирована более сложная динамика. Группа студентов, которые должны были подготовить текст для переоценки ожидаемого социального стресса, характеризовалась в этот момент более левополушарной АЛАР, чем группа участников, писавших контрольный текст. Однако при повторном предвосхищении тревожной ситуации студенты, работавшие над когнитивной переоценкой, демонстрировали правостороннюю АЛАР [276]. Подобная динамика отмечается и при других формах эмоциональной саморегуляции. У профессиональных гольфистов, только что допустивших ошибку, за 2 с до следующей успешной попытки отмечался левополушарный сдвиг АЛАР, компенсировавшийся непосредственно перед ударом [29]. Результаты интерпретируются как увеличение тревоги из-за сделанной ранее ошибки и последующее успокоение за счет самообладания спортсмена.

Данные относительно подавления эмоций менее согласованы. Показано, что у студентов инструкция снижать силу эмоционального ответа на изображения, вне зависимости от их валентности, была связана со снижением мощности альфа-ритма избирательно слева [191]. Предпочтительные стратегий подавления и отвлечения сопряжено с правополушарной АЛАР в паре F1/2 [277]. Однако в другом исследовании подобной группы не было зафиксировано смещений АЛАР при попытках подавления эмоций в ответ на неприятные изображения, и склонность к подавлению эмоций как черта эмоционального стиля не была связана с АЛАР [32]. При провокации социального стресса участники с высокой выраженностью вытеснения (низкие баллы тревожности при высоких оценках социальной желательности) не отличались по показателю АЛАР от остальных [39]. Согласно некоторым данным, уровень субъективного дискомфорта при социальной фрустрации не связан с АЛАР [132], что косвенно указывает на отсутствие ассоциации АЛАР с успешностью эмоциональной регуляции в социальном контексте. В еще одном исследовании и переоценка стимулов, и подавление эмоциональных

реакций блокировали изменения в альфа-диапазоне при провокации печали [216].

Отдельные работы посвящены другим копинг-стратегиям. Так, правосторонняя АЛАР у молодых людей ассоциирована с предпочтением стратегии эмоционального приближения (сочетание эмоциональной переработки и выражения эмоций) [157].

Связи АЛАР и качества эмоциональной регуляции могут косвенно отражать соотношения АЛАР-темперамент или АЛАР-эмоциональный интеллект. Так, у 7–9-месячных детей правополушарная АЛАР в F3/4 и F7/8 отрицательно связана со скоростью угасания эмоциональных реакций как чертой темперамента, что может говорить о больших трудностях регуляции эмоций. Однако правосторонняя АЛАР в F7/8 демонстрирует положительную корреляцию с утешаемостью – способностью справляться с негативными эмоциями с помощью других людей [156]. У подростков, большинство из которых имели эмоциональные расстройства, левосторонняя АЛАР, усредненная в парах AF3/4, F3/4 и F7/8, была связана с толерантностью к стрессу, измеренной при выполнении испытуемыми сложной когнитивной пробы с неприятным наказанием за ошибки [62]. Во взрослом состоянии левополушарное смещение АЛАР при прослушивании аудиозаписи охваченной паникой толпы и последующее восстановление исходных показателей отмечалось в полной мере только у испытуемых с высокими показателями распознавания и регуляции эмоций [183]. Интересно, что у лиц, использующих только эффективные (переоценка) или только неэффективные (подавление) стратегии, левосторонние изменения АЛАР в парах Fp1/2, F3/4, F7/8, типичные для старшего возраста, выражены сильнее всего [135]. Таким образом, фактором может быть не конкретный вид регуляции эмоций или степень его адаптивности, а широта репертуара.

Из конкретных способов саморегуляции эмоционального состояния значительное число публикаций посвящено медитации. В первом исследовании по этой теме 25 взрослых участников, в основном женщины, прошли 2-месячный курс обучения медитации осознанности. После курса испытуемые показали правополушарное смещение АЛАР в T3/4 (но не в лобных отведениях) при индуцировании позитивных эмоций с помощью автобиографических воспоминаний [48]. У 105 лиц старше 65 лет 2-месячный курс медитации осознанности привел к правополушарному сдвигу АЛАР сразу после завершения курса, в то время как в контрольной группе изменения были противоположными. Однако эти изменения не сохранились в последующих измерениях [178]. В разновозрастной, преимущественно женской

группе, участники после краткого обучения “с нуля” медитации, похожей на медитацию осознанности, демонстрировали более правополушарную АЛАР, чем попавшие в лист ожидания [177]. В недавней работе у 19 студентов при прослушивании ими аудиозаписей для упрощенной формы медитации осознанности выявлено избирательное левополушарное снижение мощности альфа-ритма в F3, F7 и T3, однако аналогичный эффект оказывала и обычная музыка [27]. У испытуемых средним возрастом около 50 лет без опыта практик месячная тренировка в дыхании с созерцанием области нижнего дан-тянь, по сравнению с прогрессивной мышечной релаксацией, была ассоциирована с более правополушарной АЛАР в T3/4 [26].

Если говорить о медитативных упражнениях с более высоким порогом вхождения, лица с большим (свыше 20 лет) опытом трансцендентальной медитации характеризуются выраженной правосторонней АЛАР в F3/4. Тем не менее, у новичков год практики не оказывает значимого влияния на АЛАР [259]. Медитация школы раджи-йога, по сравнению с отдыхом, производит у участников мужского пола сдвиг АЛАР вправо в медиальных лобных парах (F1/2, AF3/4); в латеральных (F3/4, F5/6, F7/8, AF7/8) отведениях изменения отмечались на уровне тренда. Стаж медитации не был связан с показателями АЛАР [240].

Стоит упомянуть и о нейробиоуправлении АЛАР – тренинге целенаправленного управления показателем. Методика была создана и популяризирована Дж.П. Розенфельдом как подход к коррекции депрессии, однако опубликован и ряд работ на материале здоровых испытуемых. В пилотном исследовании протокола в течение трех визитов большая часть участников обучились смещать АЛАР вправо [217]. В последующих контролируемых исследованиях показано превосходство группы тренинга над контрольной в показателях АЛАР [7, 164, 210]. Процент респондеров был достаточно высоким, однако долговременное сохранение результата подтверждено не было [210]. Правополушарное смещение АЛАР было связано с более выраженным интересом, радостью и удовольствием при просмотре эмоциональных фильмов, большей мышечной активностью, соответствующей улыбке, и меньшей – нахмуриванию [7], снижением показателей тестов тревоги и негативных эмоций в целом [164]. Левополушарный сдвиг АЛАР сопутствовал усилению стрессовых реакций [210] и нарушал процесс оправдания сделанного испытуемыми выбора из двух альтернатив, ранее оцененных одинаково высоко [105].

Таким образом, существует относительный консенсус о связи когнитивной переоценки с правополушарной АЛАР и неоднозначные данные по поводу копинг-реакций, включающих по-

давление эмоций. Курс медитации осознанности обычно приводит к правостороннему смещению АЛАР, однако специфичность этого эффекта, его топографическая локализация и сохранение в долговременной перспективе остаются под вопросом. То же может быть сказано и о тренинге нейробиоуправления для целенаправленного воздействия на АЛАР.

СВЯЗИ ЛОБНОЙ АСИММЕТРИИ АЛЬФА-РИТМА С ТЕМПЕРАМЕНТОМ И ЧЕРТАМИ ЛИЧНОСТИ

Фоновая АЛАР, согласно гипотезе Р. Дэвидсона, отражает предрасположенность к определенным формам эмоциональных ответов [41], что, вероятно, восходит к различиям индивидуальных характеристик, а также темпераментных и личностных черт. В контексте дифференциальной психофизиологии на выборке в 6000 взрослых испытуемых было показано, что в среднем АЛАР при воображении на заданную тему принимает небольшие отрицательные значения, несколько ниже у женщин, чем у мужчин, и не имеет общей траектории изменения с возрастом в течение взрослой жизни [111].

Существуют некоторые наблюдения о соотношениях АЛАР и баланса возбуждения и торможения как темпераментных свойств. Темперамент, связанный с подавлением поведенческих реакций, на протяжении всего детства ассоциирован со сравнительным преобладанием активации правых лобных областей, то есть левополушарной АЛАР [72, 128] (см., однако, нулевые результаты [24]). Дети, на интервале с 4 мес. до 4 лет стабильно демонстрировавшие заторможенный темперамент, по сравнению с возбудимым и изменчивым, характеризовались более левополушарной АЛАР (4–6 или 6–8 Гц, в зависимости от возраста) в F3/4 при наблюдении зрительных стимулов [73]. При исследовании связей АЛАР и материнских оценок темперамента показано, что правополушарная АЛАР в F3/4 и F7/8 в 10 месяцев слабо, но значительно предсказывает большую активность в 2 года, а уровень страха в 3 года предсказывает левополушарную АЛАР в 4 года [121]. У 4-летних детей импульсивность по оценкам родителей была ассоциирована с левополушарной АЛАР (6–9 Гц) в F3/4 и предсказывала ее значения к 8 годам [140].

У 10-месячных детей правополушарная АЛАР (6–9 Гц) в Fp1/2 в покое положительно коррелировала с робостью по оценкам матерей, но отрицательно – с выраженностью реакции страха на демонстрацию пугающих масок. Значения АЛАР при выполнении проб были отрицательно связаны с силой реакций страха на маски, появление незнакомца и игрушечного паука [58]. Четырехлетние дети с робким темпераментом не отличались оценками АЛАР в состоянии покоя и при

провокации эмоций. При этом у робких мальчиков отмечена более правополушарная АЛАР в F3/4 при просмотре грустных и радостных видеофрагментов, чем у робких девочек [255].

Результаты, касающиеся ассоциаций АЛАР с классическими личностными чертами, неоднозначны. По одним данным, АЛАР в F3/4 и F7/8 не связана с экстраверсией и нейротизмом [89, 231, 271]. Stemmler, Wacker [247] полагают, что ассоциации между АЛАР и личностными переменными всегда или почти всегда опосредованы ситуацией, в которой производится измерение, и ее субъективной оценкой. По другим — экстраверсия у девушек-подростков и взрослых женщин (но не у мужчин [271]) в норме связана с правополушарной АЛАР [147, 268], однако искусственное нарушение работы дофаминэргической системы может обратить эту связь [268]. В некоторых социальных ситуациях интроверты характеризуются вызванным левополушарным смещением АЛАР в F3/4 [36, 263].

С нейротизмом связана левополушарная фоновая АЛАР в F3/4 и F7/8 [176], но также и вызванные правополушарные сдвиги АЛАР в F3/4 (как, впрочем, и в отведениях вне лобной доли) при просмотре эмоциональных фотографий с инструкцией сопереживать моделям [78]. По Minix, Kline [171], нейротизм по EPQ слабо, но значимо связан не с АЛАР покоя как таковой, а с ее вариативностью. АЛАР в F3/4 также опосредует ассоциации между нейротизмом и эмоциональной оценкой испуганной мимики [176]. Интересно, что у участников в возрасте 30–40 лет с левосторонней АЛАР в F3/4 отмечены средние значения избегающего поведения, а с правосторонней — высокий уровень при крайне низкой массе тела при рождении и низкий — при нормальной исходной массе тела [67]. Авторы трактуют асимметрию альфа-ритма как индикатор чувствительности к условиям развития.

Вне зависимости от уровня нейротизма у студентов была показана связь защитных реакций (шкала L из EPQ) с правосторонней АЛАР (у мужчин в Fp1/2, F3/4 и F5/6, у женщин — только в Fp1/2), если с ними работал исследователь противоположного пола [141]. В разнополой группе студентов балл по шкале L из EPQ был ассоциирован с правополушарной АЛАР в T3/4, а на уровне тренда — в F3/4, F7/8. Сила защитных тенденций была предиктором правополушарной АЛАР в F7/8 [144]. У студентов женского пола правосторонняя АЛАР в F3/4 и F7/8 в покое была связана с баллом по шкале Марлоу—Крауна, также отражающей защитные тенденции испытуемых [256]. В последующем исследовании подтверждена корреляция показателей шкалы L из EPQ и шкалы Марлоу—Крауна с правополушарной АЛАР в F3/4, F7/8 и T3/4 в состоянии покоя

и при прослушивании грустной истории. При выполнении участниками задачи, требовавшей руминации или размышления о предметах внешнего мира, правополушарная АЛАР в T5/6 и F7/8 также была связана с напряженностью защитных реакций. Мужчины из группы руминации характеризовались более левосторонней АЛАР в этой пробе. Интересно, что среди испытуемых с выраженными защитными тенденциями мужчины имели более правополушарную фоновую АЛАР в F7/8 и T3/4, чем женщины [19]. У лиц старшего возраста (58–70 лет) наиболее правосторонняя АЛАР в F7/8 в покое отмечается у мужчин с низкими баллами по шкале Марлоу—Крауна [142].

Открытость опыту, еще одна важная черта личности, у студентов не была связана с АЛАР в покое. Однако низкий уровень открытости был модератором связи смещения АЛАР вправо во время ожидания правильного ответа и среднего уровня уверенности в правильности собственного ответа [133]. Выраженность мотива аффилиции негативно связана с мощностью альфа-ритма в правой венстромедиальной префронтальной коре [211].

Склонность к риску сопряжена с правосторонней АЛАР, локализованной в нижней лобной извилине [76]. У 37 студентов, в основном женского пола, отмечена связь правополушарной АЛАР в F3/4 со склонностью к рискованному поведению. Дополнительно набранные 44 участника мужского пола показали сравнимую топографически специфичную связь АЛАР с баллом шкалы поиска острых ощущений [221].

В смешанной группе подростков, в основном психически здоровых, диспозиционная агрессивность была связана с высокими показателями правополушарного лобного альфа-ритма и низкими — левополушарного [100]. В другом исследовании у 59 студентов разного пола правополушарная АЛАР для CSD в AF3/4 и F1/2 (как, впрочем, и в парах TP7/8 и O1/2) в покое и при выполнении простых проб была связана со склонностью к открытому выражению гнева. Контроль гнева был отрицательно ассоциирован с правополушарной АЛАР для CSD в F1/2 и F5/6 [115]. У заключенных за насильственные преступления взрослых мужчин (в среднем 40 лет) с подтвержденной патологической агрессивностью отмечена правополушарная асимметрия альфа-ритма, однако не локализованная конкретно в лобной области. В этой группе правополушарная АЛАР в Fp1/2 была связана со всеми шкалами агрессии, в F7/8 — только с враждебностью, а в F3/4 — ни с одной из шкал [138]. В более позднем исследовании в аналогичной группе не выявлено связей АЛАР и агрессивности, однако левосторонняя АЛАР в F3/4 и F7/8 при референсе FCz ассоциирована с уровнем бесчувственности [137].

Наконец, в выборке детей показано, что переход от выраженности агрессии в 4 мес. к толерантности к неопределенности в 9 мес. и недостатку контроля над импульсами в Go/NoGo пробе в 4 года происходит только у испытуемых, у которых в 9 мес. фиксировалась правополушарная АЛАР (6–9 Гц в F3/4) [112].

Значительное число исследований связывают АЛАР с фоном настроения как чертой темперамента. У студентов женского пола, показавших стабильную АЛАР на интервале в 3 нед., правополушарная АЛАР в F3/4 была ассоциирована с большей силой позитивных и меньшей – негативных эмоций по PANAS-GEN [258]. Среди взрослых мужчин в подгруппе с левосторонней фоновой АЛАР в F7/8 был выше показатель негативных эмоций PANAS-GEN [127]. С показателями тревоги [256] и депрессии [127, 192, 256] у здоровых людей связана левополушарная фоновая АЛАР.

Выраженность положительных эмоций по PANAS как индивидуальная черта была связана у студентов с правосторонним смещением АЛАР после симулированного устного экзамена по статистике. У участников с низкой интенсивностью позитивных эмоций отмечен левополушарный сдвиг АЛАР [190]. У студентов женского пола контраст АЛАР между записями при припоминании образов из веселого и грустного видеоклипа коррелировал с баллом по шкале негативных эмоций PANAS [118]. В аналогичной группе позитивный фон настроения был связан с правополушарной АЛАР, а негативный – с левосторонней АЛАР при просмотре эмоциональных видео. Для записи, направленной на индуцирование радости, различия отмечались в T3/4, для отвращения – в F3/4 [129]. У испытуемых старшего возраста правополушарная АЛАР в F3/4 была предиктором диспозиционного позитивного аффекта, а отдельно в подгруппе лиц с высокой активностью – также фона настроения и удовлетворенности жизнью. Интересно, что в группе малоподвижных участников правополушарная АЛАР была ассоциирована с интенсивностью негативного аффекта [94].

У 37 испытуемых фоновая правосторонняя АЛАР была связана с эмоциональной реактивностью на позитивные изображения IAPS при референсе Cz, но не при объединенном ушном референсе. Правосторонняя асимметрия альфа-ритма в T3/4 в длинных записях, включавших блоки закрытых и открытых глаз, с объединенным ушным референсом была ассоциирована с реактивностью на негативные изображения [88]. Стоит заметить, что исследование позиционировалось как попытка репликации работ Р. Дэвидсона, однако сам Р. Дэвидсон критикует методику, объем выборки и интерпретацию результатов исследования [43].

Дети, в 4 мес. демонстрировавшие большую реактивность в отношении позитивных стимулов, к 9 мес. характеризовались правосторонней АЛАР избирательно в F3/4 (6–9 Гц); при исходном преобладании реактивности на негативные стимулы формировалась левополушарная АЛАР [24, 95]. У детей 7–9 мес. левосторонняя АЛАР (6–9 Гц) в F3/4 и F7/8 положительно коррелировала с родительскими оценками приближения, страха и неспособности контролировать эмоции. Однако часть этих результатов воспроизводилась и для теменной асимметрии альфа-ритма [156]. В группе 9-месячных детей участники со стабильной левосторонней АЛАР в F3/4 характеризовались высоким пульсом, высокими темпераментными оценками пугливости и низкими – удовольствия, со слов матерей. Устойчивая правополушарная АЛАР была ассоциирована с наибольшими оценками удовольствия [225].

Высокая выраженность негативных эмоций (печали и гнева, но не страха) и низкая – позитивных эмоций предполагает левостороннее смещение АЛАР в F3/4 от записи в 3 года к записи в 6 лет. Для АЛАР в F7/8 значимыми в этом смысле были только показатели интенсивности положительных эмоций [81]. У детей в 4 года способность успокаиваться после выраженного огорчения или возбуждения, оцененная родителями, была связана с правополушарной АЛАР (6–9 Гц) в F3/4. Показатели умиротворения в 4 года были ассоциированы с левосторонней АЛАР в 8 лет. В 8 лет беззаботность была связана с левополушарной АЛАР [140]. Заметим, что для 8 лет границы альфа-полосы 6–9 Гц, принятые в вышеописанной работе, выглядят смещенными влево. Темперамент детей, оцененный в 4 мес., не был связан с АЛАР в 10–12 лет. Однако выраженность реакций страха при исследовании на втором году жизни ассоциирована с мощностью левополушарного альфа-ритма в F3/4 в 10–12 лет. Особенно четко эта связь прослеживается в подгруппе детей с высокореактивным темпераментом [162].

Если рассматривать более косвенные данные, в группе студентов женского пола АЛАР в покое в F3/4 связана с показателями оптимизма. Алгоритм sLORETA локализует кластер в верхних лобных извилинах [53]. У студентов в равном половом соотношении правополушарная АЛАР в паре Fp1/2 и, на уровне тренда, в F3/4 и F7/8 была ассоциирована с тенденцией через несколько месяцев и даже лет выбирать в вербальной когнитивной задаче из двух вариантов более положительно эмоционально окрашенный. Контрастные терцили, выделенные по АЛАР в Fp1/2, достоверно отличались по “индексу позитивности” [252]. У участников обоих полов в возрасте 57–60 лет выявлена связь правополушарной АЛАР в FC3/FC4 с показателями эвдемонического (осмысленность и

наполненность жизни), гедонистического качества жизни и позитивного аффекта [262].

У 233 5-месячных детей фоновая АЛАР (6–9 Гц в F3/4) была модератором отношения чувствительности матерей и реакций детей. При правополушарной АЛАР чувствительность матери была связана с выраженностью отвлекаемости от нее ребенка; для левополушарной АЛАР чувствительность матери была ассоциирована с интенсивностью негативных эмоций детей при удержании рук [253]. Левосторонняя асимметрия мощности в диапазоне 3–13 Гц в F3/4 у здоровых новорожденных была связана у их матерей с большими показателями депрессии, тревоги, гнева и вовлеченности системы подавления поведения, а также с меньшим уровнем пренатального и постнатального серотонина. У самих детей с левополушарной лобной асимметрией было выше число смен состояний во время сна и баллы поведенческого теста депрессии, ниже баллы адаптации, моторики, возбудимости и разнообразия состояний [63].

Однако в нескольких группах студентов с равным половым соотношением [251], с преобладанием женщин [89, 250] или состоящих только из женщин [101] не отмечено связи АЛАР в F3/4 и фона настроения по PANAS. У женщин-студентов позитивное отношение к жизни как когнитивный стиль личности сопряжено, по данным LORETA, с фоновой асимметрией альфа-ритма в теменной, но не в лобной доле [6]. У молодых мужчин АЛАР в покое также не была ассоциирована с баллами PANAS, однако аналогичный индекс в F3/4 и F7/8, основанный на микросостояниях ЭЭГ, был связан с показателем негативного аффекта PANAS [131]. Shankman et al. [238, 239] не обнаружили ни корреляции АЛАР (7–12 Гц в F7/8 и F3/4) у 3-летних детей с силой позитивных эмоций как чертой темперамента, ни сдвига показателей фоновой АЛАР к 6 годам у детей, характеризовавшихся в 3 года меньшей выраженностью положительных эмоций. Saby, Marshall [219] замечают, что, хотя связи асимметрии лобной активности, функционально соответствующей альфа (6–9 Гц), с темпераментом систематически выявляются в исследованиях младенцев и детей младшего возраста, существующие данные не позволяют сформулировать целостную модель этого взаимодействия в раннем периоде жизни. В некоторых работах также не подтверждаются связи АЛАР с оценками тревоги и депрессии [250], а склонность к руминации ассоциируется с правополушарной АЛАР в покое [136].

Ключевыми для этого раздела являются связи АЛАР с оценками активации и подавления поведения, в основном, по данным опросника Карвера–Уайта. У студентов обоих полов правосторонняя АЛАР в F3/4 [251] и F7/8 [209] положительно

коррелировала с показателем активации и отрицательно – подавления поведения и объясняла 25% дисперсии соотношения этих показателей [251]. В еще одной студенческой группе правополушарная АЛАР в Fp1/2 (но не в F3/4 и F7/8) в покое и после индукции негативного настроения была позитивно связана с подшкалами шкалы активации поведения [136]. У студентов и молодых специалистов, преимущественно женщин, шкала активации поведения (но не подавления поведения) коррелировала с правополушарной АЛАР в F3/4 и некоторых других фронтальных парах [11, 33]. В группе студентов женского пола АЛАР в покое в F3/4 (локализованная в средних лобных извилинах) ассоциирована с баллом шкалы активации поведения [53, 101]. Наконец, у 51 женщины левополушарная АЛАР в F3/4 (локализация в задней части средней лобной извилины) на ЭЭГ покоя была топографически специфично связана с показателем системы подавления поведения [237].

Обобщая результаты серии публикаций Valconi, Mazza [13–15, 17], можно сказать, что у молодых людей балл по шкале подавления поведения связан с низкой мощностью альфа-ритма в F4 для осознаваемого и неосознаваемого наблюдения мимики гнева, страха, удивления и отвращения (для неосознаваемого предьявления – неспецифично относительно латерализации). Оценка по шкале активации поведения ассоциирована с меньшей мощностью альфа в F3 в ответ на радостную мимику при обоих условиях, а при осознанном восприятии – также с большей мощностью альфа-ритма в F4 для удивления [13–15]. Показатели шкал активации и подавления поведения были значимыми предикторами АЛАР в ответ на положительные и отрицательные изображения IAPS [17].

У студентов обоих полов преобладание системы активации поведения над системой подавления поведения было модератором связи между наличием предварительной задачи, требующей самоконтроля, и правополушарным смещением АЛАР в AF3/4, F1/2, F3/4, F5/6, F7/8 при просмотре позитивных и негативных изображений из IAPS [222]. У студентов мужского пола высокий балл по шкале подавления поведения был модератором направления изменения АЛАР в тесте Go/No-Go при условии “No-Go” [270].

В контексте пересмотренной теории Дж. Грэя в группе девушек-студентов (в случае, если экспериментатор также был женщиной) показано, что правосторонняя АЛАР в Fp1/2 и F3/4 положительно связана с одним конкретным доменом системы активации поведения – импульсивностью, а в FC3/4 – отрицательно не с системой подавления поведения, а с системой борьбы-бегства-замирания [55]. У 182 взрослых людей правополушарная АЛАР в покое в F3/4 положительно коррелирует с импульсивностью, но не со шкалой

активации поведения в целом, а левополушарная — со шкалой подавления поведения, но не бегства—борьбы—замирания [180]. В выборке студентов, в основном женского пола, импульсивность (но не показатель активации или подавления поведения) является модератором связи правостороннего смещения АЛАР в F3/4 и F5/6 в ответ на демонстрацию стимулов, связанных с алкоголем [163].

Также ряд результатов прямо противоречит рассмотренным выше. У взрослых участников левополушарный сдвиг АЛАР при просмотре эмоциональных изображений был ассоциирован с большими баллами подавления поведения и меньшими — активации поведения [17]. По другим данным, у молодых взрослых людей АЛАР не демонстрирует связей с оценками систем по Дж. Грэю [116]. В группе молодых мужчин АЛАР в покое вне зависимости от способа оценки не коррелировала с показателями шкал активации и подавления поведения [131]. В выборках студентов, преимущественно женского пола, также показано отсутствие ассоциаций АЛАР и шкал активации или подавления поведения [200, 249]. Day et al. [52] не выявили связи АЛАР с какими-либо когнитивными, эмоциональными или поведенческими коррелятами систем активации и подавления поведения. По данным Wacker et al. [272], четыре исследования с различными мерами системы активации поведения или целеустремленности с выборками от 20 до 125 человек не обнаружили значимых ассоциаций асимметрии альфа-ритма в F3/4 в покое ни с этим параметром, ни с метриками системы избегания поведения или тревожности [272].

По данным мета-анализа исследований взрослых здоровых людей, правополушарная АЛАР слабо, но значимо ассоциирована с более высоким показателем активации поведения или целеустремленности ($r = 0.037$) и с более низким — подавления поведения или тревоги ($r = -0.067$). Для связей со шкалой активации поведения отмечена значительная вариативность корреляций, не объясняемая средним возрастом, половым составом групп, продолжительностью записи ЭЭГ, схемой монтажа, числом сессий записи и использованной психометрической шкалой, что может указывать на существование неизвестных переменных-модераторов [272]. Например, показано, что у взрослых мужчин корреляция между правополушарной АЛАР и баллом по шкале активации поведения при введении D2-антагониста из положительной становится отрицательной. Эта тенденция отмечается в измерениях, произведенных экспериментаторами женского пола, которых испытуемые считали более привлекательными, нежели доминантными, или хотя бы просто очень привлекательными [274].

Hewig et al. [115, 116] показали, что мощность альфа-ритма в F3, F4, F7 и F8, вне зависимости от латерализации, отрицательно связана с результатом по шкале активации поведения. Авторы предполагают, что система активации поведения включает обе базовые мотивационные тенденции, приближения и избегания, выражающиеся в активности соответствующих полушарий.

Таким образом, большая часть исследований связывает правополушарную АЛАР с преобладанием процессов возбуждения, а левостороннюю — процессов торможения в первые годы жизни. У взрослых людей, тем не менее, данные о связи АЛАР с факторами экстраверсии, нейротизма и открытости опыту противоречивы. Сила защитных тенденций в ряде исследований (исключая одну работу на материале лиц старшего возраста) соотносится с правополушарной АЛАР, в особенности у мужчин. Также правосторонняя АЛАР ассоциирована со склонностью к риску и поиску острых ощущений. Связь правополушарной АЛАР с диспозиционной агрессивностью подтверждается лишь в части работ и нуждается в дополнительном исследовании.

По данным целого ряда работ, фоновая правосторонняя АЛАР устойчиво ассоциирована с позитивным фоном настроения, оптимизмом и предпочтением конвенционально приятных стимулов, а левосторонняя — с негативным, а также с интенсивностью субклинической депрессивной и тревожной симптоматики. Оценки шкал выраженности позитивных эмоций как индивидуальной характеристики демонстрируют связь с правополушарной АЛАР как в состоянии покоя, так и в ответ на эмоциональные стимулы. Однако существенный корпус исследований демонстрирует нулевые результаты, что подчеркивает важность поиска переменных-модераторов ассоциаций АЛАР-фон настроения.

Значительное число исследований связывает АЛАР с показателями активации/подавления поведения. Однако в сопоставимом количестве работ показаны нулевые результаты, а в нескольких высказывается мнение о том, что корреляции оценки системы активации поведения с АЛАР в действительности формируются подшкалой импульсивности, что слабо соотносится с пересмотренной теорией Дж. Грэя. Недавний мета-анализ в целом подтверждает то, что АЛАР ассоциирована с системами активации и подавления поведения, однако приблизительное равенство результатов, соответствующих и не соответствующих данной гипотезе, указывает на существование неизвестных переменных-модераторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Правосторонняя АЛАР связана с чувствительностью к подкреплениям и готовностью рисковать ради увеличения вознаграждения.

2. Ситуации, провоцирующие гнев, ассоциированы с правополушарным смещением АЛАР. Также правосторонняя АЛАР связана с силой переживаемого гнева и агрессивных реакций. Экспериментальная индукция социальной тревоги, в особенности у интровертов, обычно производит левополушарный сдвиг АЛАР. Уровень социальной активности и компетентности связан с правосторонней АЛАР.

3. При позировании эмоций, связанных с мотивацией приближения, чаще отмечается правосторонняя АЛАР, для мотивации избегания — левополушарная.

4. В случае просмотра эмоциональных видеозаписей и прослушивания музыки, зафиксировано смещение АЛАР в соответствии с предполагаемой валентностью стимулов.

5. При исследовании влияния на АЛАР физических упражнений, демонстрации фотопортретов с эмоциональной мимикой и других статичных эмоциональных зрительных стимулов, а также прослушивания эмоциональных звуков социальной природы получены взаимно противоречивые результаты, что может указывать на существование переменных-модераторов этих связей.

6. Связи АЛАР и эмоционального состояния, в основном, соответствуют мотивационной гипотезе. Опыт перенесенного в детстве насилия, по крайней мере, у девочек, может формировать левостороннюю АЛАР.

7. Использование копинг-стратегии когнитивной переоценки связано с правополушарной АЛАР. Курсы медитации осознанности и нейробиоуправления обычно также позволяют добиться правостороннего сдвига АЛАР, однако не всегда специфичного и долговременного.

8. У детей правополушарная АЛАР связана с преобладанием процессов возбуждения, а левосторонняя — процессов торможения как черт темперамента. У взрослых людей показана связь правополушарной АЛАР с выраженностью защитных тенденций и склонностью к риску.

9. Не существует консенсуса о связи АЛАР с классическими личностными чертами и фоном настроения, что указывает на важность учета влияния различных модулирующих переменных. Эта же проблема актуальна и для установления однозначных связей систем активации/подавления поведения по Дж. Грью.

ГРАНТ № МК-1570.2020.7 Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кожевников С.П., Проничев И.В.* Изменение параметров межполушарной асимметрии при модели-

ровании агрессивного поведения // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2012. Т. 62. № 1. С. 5–11.

2. *Мельников М.Е.* Один феномен с множеством интерпретаций: асимметрия лобного альфа-ритма ЭЭГ у здоровых людей. Часть I // Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52. № 3. В печати.
3. *Adolph D., von Glischinski M., Wannemüller A., Margraf J.* The influence of frontal alpha-asymmetry on the processing of approach- and withdrawal-related stimuli — A multichannel psychophysiology study // *Psychophysiology*. 2017. V. 54. № 9. P. 1295–1310. <https://doi.org/10.1111/psyp.12878>
4. *Aftanas L.I., Reva N.V., Savotina L.N., Makhnev V.P.* Neurophysiological correlates of induced discrete emotions in humans: an individually oriented analysis // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2006. V. 36. № 2. P. 119–130. <https://doi.org/10.1007/s11055-005-0170-6>
5. *Ahern G.L., Schwartz G.E.* Differential lateralization for positive and negative emotion in the human brain: EEG spectral analysis // *Neuropsychologia*. 1985. V. 23. № 6. P. 745–755. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(85\)90081-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(85)90081-8)
6. *Alessandri G., Caprara G.V., de Pascalis V.* Relations among EEG-alpha asymmetry and positivity personality trait // *Brain and Cognition*. 2015. V. 97. P. 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.04.003>
7. *Allen J.J., Harmon-Jones E., Cavender J.H.* Manipulation of frontal EEG asymmetry through biofeedback alters self-reported emotional responses and facial EMG // *Psychophysiology*. 2001. V. 38. № 4. P. 685–693. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3840685>
8. *Amd M., Roche B.* A derived transformation of emotional functions using self-reports, implicit association tests, and frontal alpha asymmetries // *Learning and Behavior*. 2016. V. 44. № 2. P. 175–190. <https://doi.org/10.3758/s13420-015-0198-6>
9. *Amodio D.M.* Coordinated Roles of Motivation and Perception in the Regulation of Intergroup Responses: Frontal Cortical Asymmetry Effects on the P2 Event-Related Potential and Behavior // *J. Cognitive Neuroscience*. 2010. V. 22. № 11. P. 2609–2617. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21395>
10. *Amodio D.M., Devine P.G., Harmon-Jones E.* A dynamic model of guilt: implications for motivation and self-regulation in the context of prejudice // *Psychological Science*. 2007. V. 18. № 6. P. 524–530. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01933.x>
11. *Amodio D.M., Master S.L., Yee C.M., Taylor S.E.* Neurocognitive components of the behavioral inhibition and activation systems: implications for theories of self-regulation // *Psychophysiology*. 2008. V. 45. № 1. P. 11–19. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00609.x>
12. *Amodio D.M., Shah J.Y., Sigelman J. et al.* Implicit regulatory focus associated with asymmetrical frontal cortical activity // *J. Experimental Social Psychology*. 2004. V. 40. № 2. P. 225–232. [https://doi.org/10.1016/S0022-1031\(03\)00100-8](https://doi.org/10.1016/S0022-1031(03)00100-8)
13. *Balconi M.* Frontal brain oscillation modulation in facial emotion comprehension: The role of reward and inhibitory systems in subliminal and supraliminal processing // *J. Cognitive Psychology*. 2011. V. 23. № 6. P. 723–735. <https://doi.org/10.1080/20445911.2011.572873>

14. *Balconi M., Mazza G.* Brain oscillations and BIS/BAS (behavioral inhibition/activation system) effects on processing masked emotional cues. ERS/ERD and coherence measures of alpha band // *International J. Psychophysiology*. 2009. V. 74. № 2. P. 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.08.006>
15. *Balconi M., Mazza G.* Lateralisation effect in comprehension of emotional facial expression: a comparison between EEG alpha band power and behavioural inhibition (BIS) and activation (BAS) systems // *Laterality*. 2010. V. 15. № 3. P. 361–384. <https://doi.org/10.1080/13576500902886056>
16. *Balconi M., Pozzoli U.* Arousal effect on emotional face comprehension: frequency band changes in different time intervals // *Physiology & Behavior*. 2009. V. 97. № 3–4. P. 455–462. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.023>
17. *Balconi M., Vanutelli M.E., Grippa E.* Resting state and personality component (BIS/BAS) predict the brain activity (EEG and fNIRS measure) in response to emotional cues // *Brain and Behavior*. 2017. V. 7. № 5. e00686. <https://doi.org/10.1002/brb3.686>
18. *Benca R.M., Obermeyer W.H., Larson C.L. et al.* EEG alpha power and alpha power asymmetry in sleep and wakefulness // *Psychophysiology*. 1999. V. 36. № 4. P. 430–436. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3640430>
19. *Blackhart G.C., Kline J.P.* Individual differences in anterior EEG asymmetry between high and low defensive individuals during a rumination/distraction task // *Personality and Individual Differences*. 2005. V. 39. № 2. P. 427–437. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.01.027>
20. *Boksem M.A., Smolders R., de Cremer D.* Social power and approach-related neural activity // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2012. V. 7. № 5. P. 516–520. <https://doi.org/10.1093/scan/nsp006>
21. *Brauchli P., Rüegg P.B., Eitzweiler F., Zeier H.* Electro-cortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and an unpleasant odor // *Chemical Senses*. 1995. V. 20. № 5. P. 505–515. <https://doi.org/10.1093/chemse/20.5.505>
22. *Broelz E.K., Enck P., Niess A.M. et al.* The neurobiology of placebo effects in sports: EEG frontal alpha asymmetry increases in response to a placebo ergogenic aid // *Scientific Reports*. 2019. V. 9. № 1. e2381. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38828-9>
23. *Buss K.A., Schumacher J.R., Dolski I. et al.* Right frontal brain activity, cortisol, and withdrawal behavior in 6-month-old infants // *Behavioral Neuroscience*. 2003. V. 117. № 1. P. 11–20. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.117.1.11>
24. *Calkins S.D., Fox N.A., Marshall T.R.* Behavioral and Physiological Antecedents of Inhibited and Uninhibited Behavior // *Child Development*. 1996. V. 67. № 2. P. 523–540. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01749.x>
25. *Carter W.R., Johnson M.C., Borkovec T.D.* Worry: An electrocortical analysis // *Advances in Behaviour Research and Therapy*. 1986. V. 8. № 4. P. 193–204. [https://doi.org/10.1016/0146-6402\(86\)90004-4](https://doi.org/10.1016/0146-6402(86)90004-4)
26. *Chan A.S., Cheung M.-C., Sze S.L. et al.* Shaolin Dan Tian Breathing Fosters Relaxed and Attentive Mind: A Randomized Controlled Neuro-Electrophysiological Study // *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011. e180704. <https://doi.org/10.1155/2011/180704>
27. *Chan A.S., Han Y.M., Cheung M.C.* Electroencephalographic (EEG) measurements of mindfulness-based Triarchic body-pathway relaxation technique: a pilot study // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2008. V. 33. № 1. P. 39–47. <https://doi.org/10.1007/s10484-008-9050-5>
28. *Chang Y.H., Lee Y.Y., Liang K.C. et al.* Experiencing affective music in eyes-closed and eyes-open states: an electroencephalography study // *Frontiers in Psychology*. 2015. V. 6. e1160. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01160>
29. *Chen T.T., Wang K.P., Cheng M.Y. et al.* Impact of emotional and motivational regulation on putting performance: a frontal alpha asymmetry study // *PeerJ*. 2019. V. 7. e6777. <https://doi.org/10.7717/peerj.6777>
30. *Cheung M.C., Chan A.S., Yip J.* Microcurrent stimulation at shenmen acupoint facilitates EEG associated with sleepiness and positive mood: a randomized controlled electrophysiological study // *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*. 2015. e182837. <https://doi.org/10.1155/2015/182837>
31. *Cheung M.C., Law D., Yip J.* Evaluating Aesthetic Experience through Personal-Appearance Styles: A Behavioral and Electrophysiological Study // *PLoS ONE*. 2014. V. 9. № 12. e115112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115112>
32. *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 J. Psychophysiology*. 2016. V. 109. P. 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.09.018>
33. *Coan J.A., Allen J.J.* Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems // *Psychophysiology*. 2003. V. 40. № 1. P. 106–114. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00011>
34. *Coan J.A., Allen J.J.* Varieties of Emotional Experience During Voluntary Emotional Facial Expressions // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003. V. 1000. P. 375–379. <https://doi.org/10.1196/annals.1280.034>
35. *Coan J.A., Allen J.J., Harmon-Jones E.* Voluntary facial expression and hemispheric asymmetry over the frontal cortex // *Psychophysiology*. 2001. V. 38. № 6. P. 912–925. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3860912>
36. *Cole C., Zapp D.J., Nelson S.C., Pérez-Edgar K.* Speech Presentation Cues Moderate Frontal EEG Asymmetry in Socially Withdrawn Young Adults // *Brain and Cognition*. 2012. V. 78. № 2. P. 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.10.013>
37. *Crabbe J.B., Dishman R.K.* Brain electrocortical activity during and after exercise: a quantitative synthesis // *Psychophysiology*. 2004. V. 41. № 4. P. 563–574. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2004.00176.x>
38. *Crabbe J.B., Smith J.C., Dishman R.K.* Emotional & electroencephalographic responses during affective picture viewing after exercise // *Physiology and Behavior*. 2007. V. 90. № 2–3. P. 394–404. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.10.001>
39. *Crost N.W., Pauls C.A., Wacker J.* Defensiveness and anxiety predict frontal EEG asymmetry only in specific situational contexts // *Biological Psychology*. 2008.

- V. 78. № 1. P. 43–52.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.12.008>
40. *Curtis W.J., Cicchetti D.* Emotion and resilience: a multilevel investigation of hemispheric electroencephalogram asymmetry and emotion regulation in maltreated and nonmaltreated children // *Development and Psychopathology*. 2007. V. 19. № 3. P. 811–840.
<https://doi.org/10.1017/S0954579407000405>
 41. *Davidson R.J.* Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis // *Psychophysiology*. 2003. V. 40. № 5. P. 655–665.
<https://doi.org/10.1111/1469-8986.00067>
 42. *Davidson R.J.* Affective style, psychopathology, and resilience: brain mechanisms and plasticity // *American Psychologist*. 2000. V. 55. № 11. P. 1196–1214.
<https://doi.org/10.1037//0003-066x.55.11.1196>
 43. *Davidson R.J.* Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums // *Psychophysiology*. 1998. V. 35. № 5. P. 607–614.
<https://doi.org/10.1017/s0048577298000134>
 44. *Davidson R.J.* Asymmetric brain function, affective style, and psychopathology: The role of early experience and plasticity // *Development and Psychopathology*. 1994. V. 6. № 4. P. 741–758.
<https://doi.org/10.1017/S0954579400004764>
 45. *Davidson R.J.* Cerebral asymmetry and emotion: Conceptual and methodological conundrums // *Cognition and Emotion*. 1993. V. 7. № 1. P. 115–138.
<https://doi.org/10.1080/02699939308409180>
 46. *Davidson R.J., Ekman P., Saron C.D. et al.* Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology // *J. Personality and Social Psychology*. 1990. V. 58. № 2. P. 330–341.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.58.2.330>
 47. *Davidson R.J., Fox N.A.* Frontal brain asymmetry predicts infants' response to maternal separation // *Journal of Abnormal Psychology*. 1989. V. 98. № 2. P. 127–131.
<https://doi.org/10.1037//0021-843x.98.2.127>
 48. *Davidson R.J., Kabat-Zinn J., Schumacher J. et al.* Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation // *Psychosomatic Medicine*. 2003. V. 65. № 4. P. 564–570.
<https://doi.org/10.1097/01.psy.0000077505.67574.e3>
 49. *Davidson R.J., Mednick D., Moss E. et al.* Ratings of emotion in faces are influenced by the visual field to which stimuli are presented // *Brain and Cognition*. 1987. V. 6. № 4. P. 403–411.
[https://doi.org/10.1016/0278-2626\(87\)90136-9](https://doi.org/10.1016/0278-2626(87)90136-9)
 50. *Davidson R.J., Schaffer C.E., Saron C.* Effects of lateralized presentation of faces on self-reports of emotion and EEG asymmetry in depressed and non-depressed subjects // *Psychophysiology*. 1985. V. 22. № 3. P. 353–364.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1985.tb01615.x>
 51. *Dawson G., Panagiotides H., Klinger L.G., Hill D.* The role of frontal lobe functioning in the development of infant self-regulatory behavior // *Brain and Cognition*. 1992. V. 20. № 1. P. 152–175.
[https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90066-U](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90066-U)
 52. *Day M.A., Matthews N., Newman A. et al.* An evaluation of the behavioral inhibition and behavioral activation system (BIS-BAS) model of pain // *Rehabilitation Psychology*. 2019. V. 64. № 3. P. 279–287.
<https://doi.org/10.1037/rep0000274>
 53. *de Pascalis V., Cozzuto G., Caprara G.V., Alessandri G.* Relations among EEG-alpha asymmetry, BIS/BAS, and dispositional optimism // *Biological Psychology*. 2013. V. 94. № 1. P. 198–209.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.05.016>
 54. *de Pascalis V., Perrone M.* EEG asymmetry and heart rate during experience of hypnotic analgesia in high and low hypnotizables // *International J. Psychophysiology*. 1996. V. 21. № 2-3. P. 163–175
 55. *de Pascalis V., Sommer K., Scacchia P.* Resting Frontal Asymmetry and Reward Sensitivity Theory Motivational Traits // *Scientific Reports*. 2018. V. 8. № 1. e13154.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-31404-7>
 56. *Dennis T.A., Solomon B.* Frontal EEG and Emotion Regulation: Electro cortical Activity in Response to Emotional Film Clips is Associated with Reduced Mood Induction and Attention Interference Effects // *Biological Psychology*. 2010. V. 85. № 3. P. 456–464.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.09.008>
 57. *Di G.Q., Wu S.X.* Emotion recognition from sound stimuli based on back-propagation neural networks and electroencephalograms // *J. Acoustical Society of America*. 2015. V. 138. № 2. P. 994–1002.
<https://doi.org/10.1121/1.4927693>
 58. *Diaz A., Bell M.A.* Frontal EEG Asymmetry and Fear Reactivity in Different Contexts at 10 Months // *Developmental Psychobiology*. 2012. V. 54. № 5. P. 536–545.
<https://doi.org/10.1002/dev.20612>
 59. *Düsing R., Tops M., Radtke E.L. et al.* Relative frontal brain asymmetry and cortisol release after social stress: The role of action orientation // *Biological Psychology*. 2016. V. 115. P. 86–93.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.01.012>
 60. *Ekman P., Davidson R.J.* Voluntary smiling changes regional brain activity // *Psychological Science*. 1993. V. 4. № 5. P. 342–345.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1993.tb00576.x>
 61. *Ekman P., Davidson R.J., Friesen W.V.* The Duchenne smile: emotional expression and brain physiology. II // *J. Personality and Social Psychology*. 1990. V. 58. № 2. P. 342–353.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.58.2.342>
 62. *Ellis A.J., Salgari G., Miklowitz D., Loo S.K.* Is distress tolerance an approach behavior? An examination of frontal alpha asymmetry and distress tolerance in adolescents // *Psychiatry Research*. 2018. V. 267. P. 210–214.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.083>
 63. *Field T., Diego M., Hernandez-Reif M. et al.* Relative right versus left frontal EEG in neonates // *Developmental Psychobiology*. 2002. V. 41. № 2. P. 147–155.
<https://doi.org/10.1002/dev.10061>
 64. *Fischer N.L., Peres R., Fiorani M.* Frontal Alpha Asymmetry and Theta Oscillations Associated With Information Sharing Intention // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018. V. 12. e166.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00166>
 65. *Flo E., Steine I., Blågstad T. et al.* Transient changes in frontal alpha asymmetry as a measure of emotional and physical distress during sleep // *Brain Research*. 2011. V. 1367. P. 234–249.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.090>
 66. *Flores-Gutiérrez E.O., Díaz J.L., Barrios F.A. et al.* Metabolic and electric brain patterns during pleasant and unpleasant emotions induced by music masterpieces // *International J. Psychophysiology*. 2007. V. 65. № 1. P. 69–84.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.03.004>

67. Fortier P., Van Lieshout R.J., Waxman J.A. et al. Are Orchids Left and Dandelions Right? Frontal Brain Activation Asymmetry and Its Sensitivity to Developmental Context // *Psychological Science*. 2014. V. 25. № 8. P. 1526–1533.
<https://doi.org/10.1177/0956797614534267>
68. Fox N.A., Bell M.A., Jones N.A. Individual differences in response to Stress and Cerebral Asymmetry // *Developmental Neuropsychology*. 1992. V. 8. № 2–3. P. 161–184.
<https://doi.org/10.1080/87565649209540523>
69. Fox N.A., Davidson R.J. Electroencephalogram asymmetry in response to the approach of a stranger and maternal separation in 10-month-old infants // *Developmental Psychology*. 1987. V. 23. № 2. P. 233–240.
<https://doi.org/10.1037/0012-1649.23.2.233>
70. Fox N.A., Davidson R.J. Patterns of brain electrical activity during facial signs of emotion in 10-month-old infants // *Developmental Psychology*. 1988. V. 24. № 2. P. 230–236.
<https://doi.org/10.1037/0012-1649.24.2.230>
71. Fox N.A., Davidson R.J. Taste-elicited changes in facial signs of emotion and the asymmetry of brain electrical activity in human newborns // *Neuropsychologia*. 1986. V. 24. № 3. P. 417–422.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(86\)90028-x](https://doi.org/10.1016/0028-3932(86)90028-x)
72. Fox N.A., Henderson H.A., Marshall P.J. et al. Behavioral inhibition: linking biology and behavior within a developmental framework // *Annual Review of Psychology*. 2005. V. 56. P. 235–262.
<https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.141532>
73. Fox N.A., Henderson H.A., Rubin K.H. et al. Continuity and discontinuity of behavioral inhibition and exuberance: psychophysiological and behavioral influences across the first four years of life // *Child Development*. 2001. V. 72. № 1. P. 1–21.
<https://doi.org/10.1111/1467-8624.00262>
74. Fox N.A., Rubin K.H., Calkins S.D. et al. Frontal activation asymmetry and social competence at four years of age // *Child Development*. 1995. V. 66. № 6. P. 1770–1784.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1995.tb00964.x>
75. Gable P., Harmon-Jones E. Relative left frontal activation to appetitive stimuli: considering the role of individual differences // *Psychophysiology*. 2008. V. 45. № 2. P. 275–278.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00627.x>
76. Gable P.A., Mechin N.C., Hicks J.A., Adams D.L. Supervisory control system and frontal asymmetry: neurophysiological traits of emotion-based impulsivity // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2015. V. 10. № 10. P. 1310–1315.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsv017>
77. Gable P.A., Poole B.D. Influence of trait behavioral inhibition and behavioral approach motivation systems on the LPP and frontal asymmetry to anger pictures // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2014. V. 9. № 2. P. 182–190.
<https://doi.org/10.1093/scan/nss130>
78. Gale A., Edwards J., Morris P. et al. Extraversion–introversion, neuroticism–stability, and EEG indicators of positive and negative empathic mood // *Personality and Individual Differences*. 2001. V. 30. № 3. P. 449–461.
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00036-2](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00036-2)
79. Gianotti L.R., Knoch D., Faber P.L. et al. Tonic activity level in the right prefrontal cortex predicts individuals' risk taking // *Psychological Science*. 2009. V. 20. № 1. P. 33–38.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02260.x>
80. Goldman R.I., Stern J.M., Engel J.Jr., Cohen M.S. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm // *Neuroreport*. 2002. V. 13. № 18. P. 2487–2492.
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000047685.08940.d0>
81. Goldstein B.L., Shankman S.A., Kujawa A. Positive and Negative Emotionality at Age 3 Predicts Change in Frontal EEG Asymmetry across Early Childhood // *J. Abnormal Child Psychology*. 2019. V. 47. № 2. P. 209–219.
<https://doi.org/10.1007/s10802-018-0433-7>
82. Goodman R.N., Rietschel J.C., Lo L.C. et al. Stress, emotion regulation and cognitive performance: the predictive contributions of trait and state relative frontal EEG alpha asymmetry // *International J. Psychophysiology*. 2013. V. 87. № 2. P. 115–123.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.09.008>
83. Grimshaw G.M., Foster J.J., Corballis P.M. Frontal and parietal EEG asymmetries interact to predict attentional bias to threat // *Brain and Cognition*. 2014. V. 90. P. 76–86.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.06.008>
84. Grissmann S., Faller J., Scharinger C. et al. Electroencephalography Based Analysis of Working Memory Load and Affective Valence in an N-back Task with Emotional Stimuli // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017. V. 11. e616.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00616>
85. Grissmann S., Zander T.O., Faller J. et al. Affective Aspects of Perceived Loss of Control and Potential Implications for Brain-Computer Interfaces // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017. V. 11. e370.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00370>
86. Hagemann D., Hewig J., Naumann E. et al. Resting Brain Asymmetry and Affective Reactivity: Aggregated Data Support the Right-Hemisphere Hypothesis // *J. Individual Differences*. 2005. V. 26. № 3. P. 139–154.
<https://doi.org/10.1027/1614-0001.26.3.139>
87. Hagemann D., Hewig J., Seifert J. et al. The latent state-trait structure of resting EEG asymmetry: replication and extension // *Psychophysiology*. 2005. V. 42. № 6. P. 740–752.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00367.x>
88. Hagemann D., Naumann E., Becker G. et al. Frontal brain asymmetry and affective style: a conceptual replication // *Psychophysiology*. 1998. V. 35. № 4. P. 372–388.
<https://doi.org/10.1111/1469-8986.3540372>
89. Hagemann D., Naumann E., Lürken A. et al. EEG asymmetry, dispositional mood and personality // *Personality and Individual Differences*. 1999. V. 27. № 3. P. 541–568.
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(98\)00263-3](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00263-3)
90. Hagemann D., Naumann E., Thayer J.F., Bartussek D. Does resting electroencephalograph asymmetry reflect a trait? an application of latent state-trait theory // *Journal of Personality and Social Psychology*. 2002. V. 82. № 4. P. 619–641.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.82.4.619>
91. Hall E.E., Ekkkekakis P., Petruzzello S.J. Regional brain activity and strenuous exercise: predicting affective responses using EEG asymmetry // *Biological Psychology*. 2007. V. 75. № 2. P. 194–200.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.03.002>

92. *Hall E.E., Ekkekakis P., Petruzzello S.J.* Predicting affective responses to exercise using resting EEG frontal asymmetry: does intensity matter? // *Biological Psychology*. 2010. V. 83. № 3. P. 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.01.001>
93. *Hall E.E., Ekkekakis P., Van Landuyt L.M., Petruzzello S.J.* Resting frontal asymmetry predicts self-selected walking speed but not affective responses to a short walk // *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2000. V. 71. № 1. P. 74–79. <https://doi.org/10.1080/02701367.2000.10608883>
94. *Hall E.E., Petruzzello S.J.* Frontal asymmetry, dispositional affect, and physical activity in older adults // *J. Aging and Physical Activity*. 1999. V. 7. № 1. P. 76–90. <https://doi.org/10.1123/japa.7.1.76>
95. *Hane A.A., Fox N.A., Henderson H.A., Marshall P.J.* Behavioral reactivity and approach-withdrawal bias in infancy // *Developmental Psychology*. 2008. V. 44. № 5. P. 1491–1496. <https://doi.org/10.1037/a0012855>
96. *Harmon-Jones E.* Clarifying the emotive functions of asymmetrical frontal cortical activity // *Psychophysiology*. 2003. V. 40. № 6. P. 838–848. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00121>
97. *Harmon-Jones E.* Contributions from research on anger and cognitive dissonance to understanding the motivational functions of asymmetrical frontal brain activity // *Biological Psychology*. 2004. V. 67. № 1–2. P. 51–76. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.03.003>
98. *Harmon-Jones E.* Trait anger predicts relative left frontal cortical activation to anger-inducing stimuli // *International J. Psychophysiology*. 2007. V. 66. № 2. P. 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.03.020>
99. *Harmon-Jones E.* Unilateral right-hand contractions cause contralateral alpha power suppression and approach motivational affective experience // *Psychophysiology*. 2006. V. 43. № 6. P. 598–603. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2006.00465.x>
100. *Harmon-Jones E., Allen J.J.* Anger and frontal brain activity: EEG asymmetry consistent with approach motivation despite negative affective valence // *J. Personality and Social Psychology*. 1998. V. 74. № 5. P. 1310–1316. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.74.5.1310>
101. *Harmon-Jones E., Allen J.J.* Behavioral activation sensitivity and resting frontal EEG asymmetry: covariation of putative indicators related to risk for mood disorders // *J. Abnormal Psychology*. 1997. V. 106. № 1. P. 159–163. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.106.1.159>
102. *Harmon-Jones E., Gable P.A.* Neural activity underlying the effect of approach-motivated positive affect on narrowed attention // *Psychological Science*. 2009. V. 20. № 4. P. 406–409. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02302.x>
103. *Harmon-Jones E., Gable P.A.* On the role of asymmetric frontal cortical activity in approach and withdrawal motivation: An updated review of the evidence // *Psychophysiology*. 2018. V. 55. № 1. <https://doi.org/10.1111/psyp.12879>
104. *Harmon-Jones E., Gable P.A., Price T.F.* Leaning embodies desire: evidence that leaning forward increases relative left frontal cortical activation to appetitive stimuli // *Biological Psychology*. 2011. V. 87. № 2. P. 311–313. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.03.009>
105. *Harmon-Jones E., Harmon-Jones C., Fearn M. et al.* Left frontal cortical activation and spreading of alternatives: tests of the action-based model of dissonance // *J. Personality and Social Psychology*. 2008. V. 94. № 1. P. 1–15. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.94.1.1>
106. *Harmon-Jones E., Lueck L., Fearn M., Harmon-Jones C.* The effect of personal relevance and approach-related action expectation on relative left frontal cortical activity // *Psychological Science*. 2006. V. 17. № 5. P. 434–440. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01724.x>
107. *Harmon-Jones E., Peterson C.K., Harris C.R.* Jealousy: novel methods and neural correlates // *Emotion*. 2009. V. 9. № 1. P. 113–117. <https://doi.org/10.1037/a0014117>
108. *Harmon-Jones E., Sigelman J.* State anger and prefrontal brain activity: evidence that insult-related relative left-prefrontal activation is associated with experienced anger and aggression // *J. Personality and Social Psychology*. 2001. V. 80. № 5. P. 797–803. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.80.5.797>
109. *Harmon-Jones E., Sigelman J., Bohlig A., Harmon-Jones C.* Anger, coping, and frontal cortical activity: The effect of coping potential on anger-induced left frontal activity // *Cognition and Emotion*. 2003. V. 17. № 1. P. 1–24. <https://doi.org/10.1080/02699930302278>
110. *Harmon-Jones E., Vaughn-Scott K., Mohr S. et al.* The effect of manipulated sympathy and anger on left and right frontal cortical activity // *Emotion*. 2004. V. 4. № 1. P. 95–101. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.4.1.95>
111. *Hashemi A., Pino L.J., Moffat G. et al.* Characterizing Population EEG Dynamics throughout Adulthood // *eNeuro*. 2016. V. 3. № 6. e0275-16.2016. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0275-16.2016>
112. *He J., Degnan K.A., McDermott J.M. et al.* Anger and Approach Motivation in Infancy: Relations to Early Childhood Inhibitory Control and Behavior Problems // *Infancy*. 2010. V. 15. № 3. P. 246–269. <https://doi.org/10.1111/j.1532-7078.2009.00017.x>
113. *Heller W., Nitschke J.B., Lindsay D.L.* Neuropsychological Correlates of Arousal in Self-reported Emotion // *Cognition and Emotion*. 1997. V. 11. № 4. P. 383–402. <https://doi.org/10.1080/026999397379854>
114. *Henderson H.A., Fox N.A., Rubin K.H.* Temperamental contributions to social behavior: the moderating roles of frontal EEG asymmetry and gender // *J. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001. V. 40. № 1. P. 68–74. <https://doi.org/10.1097/00004583-200101000-00018>
115. *Hewig J., Hagemann D., Seifert J. et al.* On the selective relation of frontal cortical asymmetry and anger-out versus anger-control // *J. Personality and Social Psychology*. 2004. V. 87. № 6. P. 926–939. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.87.6.926>
116. *Hewig J., Hagemann D., Seifert J. et al.* The relation of cortical activity and BIS/BAS on the trait level // *Biological Psychology*. 2006. V. 71. № 1. P. 42–53. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.01.006>
117. *Hietanen J.K., Leppänen J.M., Peltola M.J. et al.* Seeing Direct and Averted Gaze Activates the Approach-Avoidance Motivational Brain Systems // *Neuropsychologia*. 2008. V. 46. № 9. P. 2423–2430.

- <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.029>
118. *Hofmann S.G.* Trait affect moderates cortical activation in response to state affect // *International J. Psychophysiology*. 2007. V. 63. № 3. P. 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.11.003>
 119. *Hofmann S.G., Moscovitch D.A., Litz B.T. et al.* The worried mind: autonomic and prefrontal activation during worrying // *Emotion*. 2005. V. 5. № 4. P. 464–475. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.5.4.464>
 120. *Hortensius R., Schutter D.J.L.G., Harmon-Jones E.* When anger leads to aggression: induction of relative left frontal cortical activity with transcranial direct current stimulation increases the anger–aggression relationship // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2012. V. 7. № 3. P. 342–347. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr012>
 121. *Howarth G.Z., Fettig N.B., Curby T.W., Bell M.A.* Frontal Electroencephalogram Asymmetry and Temperament Across Infancy and Early Childhood: An Exploration of Stability and Bidirectional Relations // *Child Development*. 2016. V. 87. № 2. P. 465–476. <https://doi.org/10.1111/cdev.12466>
 122. *Huffmeijer R., Alink L.R., Tops M. et al.* Asymmetric frontal brain activity and parental rejection predict altruistic behavior: moderation of oxytocin effects // *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*. 2012. V. 12. № 2. P. 382–392. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0082-6>
 123. *Hughes D.M., Yates M.J., Morton E.E., Smillie L.D.* Asymmetric frontal cortical activity predicts effort expenditure for reward // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2015. V. 10. № 7. P. 1015–1019. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu149>
 124. *Huster R.J., Stevens S., Gerlach A.L., Rist F.* A spectralanalytic approach to emotional responses evoked through picture presentation // *International J. Psychophysiology*. 2009. V. 72. № 2. P. 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008>
 125. *Isotani T., Tanaka H., Lehmann D. et al.* Source localization of EEG activity during hypnotically induced anxiety and relaxation // *International J. Psychophysiology*. 2001. V. 41. № 2. P. 143–153. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(00\)00197-5](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(00)00197-5)
 126. *Jackson D.C., Mueller C.J., Dolski I. et al.* Now you feel it, now you don't: frontal brain electrical asymmetry and individual differences in emotion regulation // *Psychological Science*. 2003. V. 14. № 6. P. 612–617. https://doi.org/10.1046/j.0956-7976.2003.psci_1473.x
 127. *Jacobs G.D., Snyder D.* Frontal brain asymmetry predicts affective style in men // *Behavioral Neuroscience*. 1996. V. 110. № 1. P. 3–6. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.110.1.3>
 128. *Jones N.A., Field T., Davalos M., Pickens J.* EEG stability in infants/children of depressed mothers // *Child Psychiatry and Human Development*. 1997. V. 28. № 2. P. 59–70. <https://doi.org/10.1023/a:1025197101496>
 129. *Jones N.A., Fox N.A.* Electroencephalogram Asymmetry During Emotionally Evocative Films and Its Relation to Positive and Negative Affectivity // *Brain and Cognition*. 1992. V. 20. № 2. P. 280–299. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(92\)90021-d](https://doi.org/10.1016/0278-2626(92)90021-d)
 130. *Katz A.C., Sarapas C., Bishop J.R. et al.* The mediating effect of prefrontal asymmetry on the relationship between the COMT Val(158)Met SNP and trait consummatory positive affect // *Cognition & Emotion*. 2015. V. 29. № 5. P. 867–881. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.951030>
 131. *Kaur A., Chinnadurai V., Chaujar R.* Microstates-based resting frontal alpha asymmetry approach for understanding affect and approach/withdrawal behavior // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. № 1. e4228. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61119-7>
 132. *Kawamoto T., Nittono H., Ura M.* Cognitive, Affective, and Motivational Changes during Ostracism: An ERP, EMG, and EEG Study Using a Computerized Cyberball Task // *Neuroscience J*. 2013. e304674. <https://doi.org/10.1155/2013/304674>
 133. *Käckenmester W., Kroencke L., Wacker J.* Frontal asymmetry predicts the incentive value of perceptual information // *International J. Psychophysiology*. 2018. V. 134. P. 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.10.002>
 134. *Kelley N.J., Hortensius R., Schutter D.J.L.G., Harmon-Jones E.* The relationship of approach/avoidance motivation and asymmetric frontal cortical activity: A review of studies manipulating frontal asymmetry // *International J. Psychophysiology*. 2017. V. 119. P. 19–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.03.001>
 135. *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. V. 34. № 3. P. 341–347. <https://doi.org/10.1037/pag0000344>
 136. *Keune P.M., Bostanov V., Kotchoubey B., Hautzinger M.* Mindfulness versus rumination and behavioral inhibition: A perspective from research on frontal brain asymmetry // *Personality and Individual Differences*. 2012. V. 53. № 3. P. 323–328. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2012.03.034>
 137. *Keune P.M., Mayer S.V., Jusyte A., Schönenberg M.* Frontal alpha asymmetry and callous-unemotional traits in imprisoned violent offenders: A pilot study // *Psychophysiology*. 2018. V. 55. № 1. e12981. doi: org/ <https://doi.org/10.1111/psyp.12981>
 138. *Keune P.M., van der Heiden L., Várkuti B. et al.* Prefrontal brain asymmetry and aggression in imprisoned violent offenders // *Neuroscience Letters*. 2012. V. 515. № 2. P. 191–195. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.058>
 139. *Killeen L.A., Teti D.M.* Mothers' frontal EEG asymmetry in response to infant emotion states and mother–infant emotional availability, emotional experience, and internalizing symptoms // *Development and Psychopathology*. 2012. V. 24. № 1. P. 9–21. <https://doi.org/10.1017/S0954579411000629>
 140. *Kim K.J., Bell M.A.* Frontal EEG asymmetry and regulation during childhood // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006. V. 1094. P. 308–312. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.040>
 141. *Kline J.P., Blackhart G.C., Joiner T.E.* Sex, lie scales, and electrode caps: an interpersonal context for defensiveness and anterior electroencephalographic asymmetry // *Personality and Individual Differences*. 2002. V. 33. № 3. P. 459–478. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(01\)00167-2](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(01)00167-2)
 142. *Kline J.P., Blackhart G.C., Schwartz G.E.* Gender specificity of resting anterior electroencephalographic asymmetry and defensiveness in the elderly // *J. Gender Specific Medicine*. 1999. V. 2. № 4. P. 35–39.

143. *Kline J.P., Blackhart G.C., Woodward K.M. et al.* Anterior electroencephalographic asymmetry changes in elderly women in response to a pleasant and an unpleasant odor // *Biological Psychology*. 2000. V. 52. № 3. P. 241–250.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(99\)00046-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(99)00046-0)
144. *Kline J.P., Knapp-Kline K., Schwartz G.E.R., Russek L.G.S.* Anterior asymmetry, defensiveness, and perceptions of parental caring // *Personality and Individual Differences*. 2001. V. 31. № 7. P. 1135–1145.
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00209-9](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00209-9)
145. *Kop W.J., Synowski S.J., Newell M.E. et al.* Autonomic nervous system reactivity to positive and negative mood induction: The role of acute psychological responses and frontal electrocortical activity // *Biological Psychology*. 2011. V. 86. № 3. P. 230–238.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.12.003>
146. *Koslov K., Mendes W.B., Pajtas P.E., Pizzagalli D.A.* Greater left resting intracortical activity as a buffer to social threat // *Psychological Science*. 2011. V. 22. № 5. P. 641–649.
<https://doi.org/10.1177/0956797611403156>
147. *Lahat A., Tang A., Tanaka M. et al.* Longitudinal Associations Among Child Maltreatment, Resting Frontal Electroencephalogram Asymmetry, and Adolescent Shyness // *Child Development*. 2018. V. 89. № 3. P. 746–757.
<https://doi.org/10.1111/cdev.13060>
148. *Lattari E., Portugal E., Junior R.S. et al.* Acute Affective Responses and Frontal Electroencephalographic Asymmetry to Prescribed and Self-selected Exercise // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2016. V. 12. P. 108–119.
<https://doi.org/10.2174/1745017901612010108>
149. *Laufs H., Kleinschmidt A., Beyerle A. et al.* EEG-correlated fMRI of human alpha activity // *Neuroimage*. 2003. V. 19. № 4. P. 1463–1476.
[https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00286-6](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00286-6)
150. *Lewis R.S., Weekes N.Y., Wang T.H.* The effect of a naturalistic stressor on frontal EEG asymmetry, stress, and health // *Biological Psychology*. 2007. V. 75. № 3. P. 239–247.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.03.004>
151. *Li D., Wang C., Yin Q. et al.* Frontal Cortical Asymmetry May Partially Mediate the Influence of Social Power on Anger Expression // *Frontiers in Psychology*. 2016. V. 7. e73.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00073>
152. *Lieberman L., Liu H., Huggins A.A. et al.* Comparing the validity of informant and self-reports of personality using laboratory indices of emotional responding as criterion variables // *Psychophysiology*. 2016. V. 53. № 9. P. 1386–1397.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12680>
153. *Light S.N., Coan J.A., Frye C. et al.* Dynamic variation in pleasure in children predicts nonlinear change in lateral frontal brain electrical activity // *Developmental Psychology*. 2009. V. 45. № 2. P. 525–533.
<https://doi.org/10.1037/a0014576>
154. *Light S.N., Coan J.A., Zahn-Waxler C. et al.* Empathy is associated with dynamic change in prefrontal brain electrical activity during positive emotion in children // *Child Development*. 2009. V. 80. № 4. P. 1210–1231.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2009.01326.x>
155. *Liu L., Yang M., Han Z. et al.* Frontal EEG Lateralization Predicts Individuals' Emotional Flexibility // *Scientia Sinica Vitae*. 2014. V. 44. № 6. P. 614–622.
<https://doi.org/10.1360/N052013-00061>
156. *LoBue V., Coan J.A., Thrasher C., DeLoache J.S.* Prefrontal asymmetry and parent-rated temperament in infants // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 7. e22694.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022694>
157. *Master S.L., Amodio D.M., Stanton A.L. et al.* Neurobiological correlates of coping through emotional approach // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2009. V. 23. № 1. P. 27–35.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.04.007>
158. *Matsuda I., Nittono H., Allen J.J.* Detection of concealed information by P3 and frontal EEG asymmetry // *Neuroscience Letters*. 2013. V. 537. P. 55–59.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.01.029>
159. *Maxwell J.S., Davidson R.J.* Emotion as motion: asymmetries in approach and avoidant actions // *Psychological Science*. 2007. V. 18. № 12. P. 1113–1119.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.02033.x>
160. *McGregor I., Nash K.A., Inzlicht M.* Threat, high self-esteem, and reactive approach-motivation: Electroencephalographic evidence // *J. Experimental Social Psychology*. 2009. V. 45. P. 1003–1007.
<https://doi.org/10.1016/j.jesp.2009.04.011>
161. *McLaughlin K.A., Fox N.A., Zeanah C.H., Nelson C.A.* Adverse rearing environments and neural development in children: the development of frontal electroencephalogram asymmetry // *Biological Psychiatry*. 2011. V. 70. № 11. P. 1008–1015.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.08.006>
162. *McManis M.H., Kagan J., Snidman N.C., Woodward S.A.* EEG asymmetry, power, and temperament in children // *Developmental Psychobiology*. 2002. V. 41. № 2. P. 169–177.
<https://doi.org/10.1002/dev.10053>
163. *Mechin N., Gable P.A., Hicks J.A.* Frontal asymmetry and alcohol cue reactivity: Influence of core personality systems // *Psychophysiology*. 2016. V. 53. № 8. P. 1224–1231.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12659>
164. *Mennella R., Patron E., Palomba D.* Frontal alpha asymmetry neurofeedback for the reduction of negative affect and anxiety // *Behaviour Research and Therapy*. 2017. V. 92. P. 32–40.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.02.002>
165. *Meyer T., Quaedflieg C.W., Giesbrecht T. et al.* Frontal EEG asymmetry as predictor of physiological responses to aversive memories // *Psychophysiology*. 2014. V. 51. № 9. P. 853–865.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12230>
166. *Meyers M.B., Smith B.D.* Cerebral processing of non-verbal affective stimuli: differential effects of cognitive and affective sets on hemispheric asymmetry // *Biological Psychology*. 1987. V. 24. № 1. P. 67–84.
[https://doi.org/10.1016/0301-0511\(87\)90100-1](https://doi.org/10.1016/0301-0511(87)90100-1)
167. *Meyers M., Smith B.D.* Hemispheric asymmetry and emotion: effects of nonverbal affective stimuli // *Biological Psychology*. 1986. V. 22. № 1. P. 11–22.
[https://doi.org/10.1016/0301-0511\(86\)90017-7](https://doi.org/10.1016/0301-0511(86)90017-7)
168. *Mikolajczak M., Bodarwé K., Laloyaux O. et al.* Association between frontal EEG asymmetries and emotional intelligence among adults // *Personality and Individual Differences*. 2010. V. 48. P. 177–181.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.10.001>
169. *Mikutta C., Altorfer A., Strik W., Koenig T.* Emotions, arousal, and frontal alpha rhythm asymmetry during Beethoven's 5th symphony // *Brain Topography*.

2012. V. 25. № 4. P. 423–430.
<https://doi.org/10.1007/s10548-012-0227-0>
170. Miller A., Tomarken A.J. Task-dependent changes in frontal brain asymmetry: Effects of incentive cues, outcome expectancies, and motor responses // *Psychophysiology*. 2001. V. 38. № 3. P. 500–511
<https://doi.org/10.1017/S0048577201991164>
171. Minnix J.A., Kline J.P. Neuroticism predicts resting frontal EEG asymmetry variability // *Personality and Individual Differences*. 2004. V. 36. P. 823–832.
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(03\)00155-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(03)00155-7)
172. Miskovic V., Schmidt L.A. Frontal brain electrical asymmetry and cardiac vagal tone predict biased attention to social threat // *International J. Psychophysiology*. 2010. V. 75. № 3. P. 332–338.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.12.015>
173. Miskovic V., Schmidt L.A., Georgiades K. et al. Stability of Resting Frontal Electroencephalogram (EEG) Asymmetry and Cardiac Vagal Tone in Adolescent Females Exposed to Child Maltreatment // *Developmental Psychobiology*. 2009. V. 51. № 6. P. 474–487.
<https://doi.org/10.1002/dev.20387>
174. Missana M., Grigutsch M., Grossmann T. Developmental and Individual Differences in the Neural Processing of Dynamic Expressions of Pain and Anger // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 4. e93728.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093728>
175. Missana M., Grossmann T. Infants' emerging sensitivity to emotional body expressions: insights from asymmetrical frontal brain activity // *Developmental Psychology*. 2015. V. 51. № 2. P. 151–160.
<https://doi.org/10.1037/a0038469>
176. Moshirian Farahi S.M., Asghari Ebrahimabad M.J., Gorji A. et al. Neuroticism and Frontal EEG Asymmetry Correlated With Dynamic Facial Emotional Processing in Adolescents // *Frontiers in Psychology*. 2019. V. 10. e175.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00175>
177. Moyer C.A., Donnelly M.P.W., Anderson J.C. et al. Frontal electroencephalographic asymmetry associated with positive emotion is produced by very brief meditation training // *Psychological Science*. 2011. V. 22. № 10. P. 1277–1279.
<https://doi.org/10.1177/0956797611418985>
178. Moynihan J.A., Chapman B.P., Klorman R. et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Older Adults: Effects on Executive Function, Frontal Alpha Asymmetry and Immune Function // *Neuropsychobiology*. 2013. V. 68. № 1.
<https://doi.org/10.1159/000350949>
179. Müller M.M., Keil A., Gruber T., Elbert T. Processing of affective pictures modulates right-hemispheric gamma band EEG activity // *Clinical Neurophysiology*. 1999. V. 110. № 11. P. 1913–1920.
[https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00151-0](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00151-0)
180. Neal L.B., Gable P.A. Regulatory control and impulsivity relate to resting frontal activity // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2017. V. 12. № 9. P. 1377–1383.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsx080>
181. Ohmatsu S., Nakano H., Tominaga T. et al. Activation of the serotonergic system by pedaling exercise changes anterior cingulate cortex activity and improves negative emotion // *Behavioural Brain Research*. 2014. V. 270. P. 112–117.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.017>
182. Papousek I., Aydin N., Rominger C. et al. DSM-5 personality trait domains and withdrawal versus approach motivational tendencies in response to the perception of other people's desperation and angry aggression // *Biological Psychology*. 2018. V. 132. P. 106–115.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.11.010>
183. Papousek I., Freudenthaler H.H., Schuster G. Typical performance measures of emotion regulation and emotion perception and frontal EEG asymmetry in an emotional contagion paradigm // *Personality and Individual Differences*. 2011. V. 51. № 8. P. 1018–1022.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2011.08.013>
184. Papousek I., Reiser E.M., Schuster G. et al. Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR) and electrocortical responses indicating the sensitivity to negative emotional cues // *Emotion*. 2013. V. 13. № 6. P. 1173–1181.
<https://doi.org/10.1037/a0033997>
185. Papousek I., Reiser E.M., Weber B. et al. Frontal brain asymmetry and affective flexibility in an emotional contagion paradigm // *Psychophysiology*. 2012. V. 49. № 4. P. 489–498.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01324.x>
186. Papousek I., Schuster G. Covariations of EEG asymmetries and emotional states indicate that activity at frontopolar locations is particularly affected by state factors // *Psychophysiology*. 2002. V. 39. № 3. P. 350–360.
<https://doi.org/10.1017/s0048577201393083>
187. Papousek I., Schuster G., Weiss E.M. et al. Frontal brain asymmetry and transient cardiovascular responses to the perception of humor // *Biological Psychology*. 2013. V. 93. № 1. P. 114–121.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.12.004>
188. Papousek I., Weiss E.M., Perchtold C.M. et al. The capacity for generating cognitive reappraisals is reflected in asymmetric activation of frontal brain regions // *Brain Imaging and Behavior*. 2017. V. 11. № 2. P. 577–590.
<https://doi.org/10.1007/s11682-016-9537-2>
189. Papousek I., Weiss E.M., Schuster G. et al. Prefrontal EEG alpha asymmetry changes while observing disaster happening to other people: cardiac correlates and prediction of emotional impact // *Biological Psychology*. 2014. V. 103. P. 184–194.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.09.001>
190. Papousek I., Wimmer S., Lackner H.K. et al. Trait positive affect and students' prefrontal EEG alpha asymmetry responses during a simulated exam situation // *Biological Psychology*. 2019. V. 148. e107762.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.107762>
191. Parvaz M.A., MacNamara A., Goldstein R.Z., Hajcak G. Event-related induced frontal alpha as a marker of lateral prefrontal cortex activation during cognitive reappraisal // *Cognitive, Affective, and Behavioral Neuroscience*. 2012. V. 12. № 4. P. 730–740.
<https://doi.org/10.3758/s13415-012-0107-9>
192. Pauli P., Wiedemann G., Nickola M. Pain sensitivity, cerebral laterality, and negative affect // *Pain*. 1999. V. 80. № 1–2. P. 359–364.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(98\)00231-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(98)00231-0)
193. Peterson C.K., Gravens L.C., Harmon-Jones E. Asymmetric frontal cortical activity and negative affective responses to ostracism // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2011. V. 6. № 3. P. 277–285.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsq027>
194. Peterson C.K., Shackman A.J., Harmon-Jones E. The role of asymmetrical frontal cortical activity in aggres-

- sion // *Psychophysiology*. 2008. V. 45. № 1. P. 86–92. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00597.x>
195. *Petruzzello S.J., Hall E.E., Ekkekakis P.* Regional brain activation as a biological marker of affective responsiveness to acute exercise: influence of fitness // *Psychophysiology*. 2001. V. 38. № 1. P. 99–106. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3810099>
 196. *Petruzzello S.J., Landers D.M.* State anxiety reduction and exercise: does hemispheric activation reflect such changes? // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1994. V. 26. № 8. P. 1028–1035. <https://doi.org/10.1249/00005768-199408000-00015>
 197. *Petruzzello S.J., Tate A.K.* Brain activation, affect, and aerobic exercise: an examination of both state-independent and state-dependent relationships // *Psychophysiology*. 1997. V. 34. № 5. P. 527–533. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb01739.x>
 198. *Pérez-Edgar K., Kujawa A., Nelson S.K. et al.* The relation between electroencephalogram asymmetry and attention biases to threat at baseline and under stress // *Brain and Cognition*. 2013. V. 82. № 3. P. 337–343. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.05.009>
 199. *Pickens J., Field T., Nawrocki T.* Frontal EEG asymmetry in response to emotional vignettes in preschool age children // *International Journal of Behavioral Development*. 2001. V. 25. № 2. P. 105–112. <https://doi.org/10.1080/01650250042000140>
 200. *Püchford B., Arnell K.M.* Self-control and its influence on global/local processing: An investigation of the role of frontal alpha asymmetry and dispositional approach tendencies // *Attention, Perception and Psychophysics*. 2019. V. 81. № 1. P. 173–187. <https://doi.org/10.3758/s13414-018-1610-z>
 201. *Pizzagalli D.A., Sherwood R.J., Henriques J.B., Davidson R.J.* Frontal brain asymmetry and reward responsiveness: a source-localization study // *Psychological Science*. 2005. V. 16. № 10. P. 805–813. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2005.01618.x>
 202. *Pönkänen L.M., Hietanen J.K.* Eye contact with neutral and smiling faces: effects on autonomic responses and frontal EEG asymmetry // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2012. V. 6. e122. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00122>
 203. *Pönkänen L.M., Peltola M.J., Hietanen J.K.* The Observer Observed: Frontal EEG Asymmetry and Autonomic Responses Differentiate Between Another Person's Direct and Averted Gaze When the Face Is Seen Live // *International Journal of Psychophysiology*. 2011. V. 82. № 2. P. 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.08.006>
 204. *Poole B.D., Gable P.A.* Affective motivational direction drives asymmetric frontal hemisphere activation // *Experimental Brain Research*. 2014. V. 232. № 7. P. 2121–2130. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-3902-4>
 205. *Poole K.L., Santesso D.L., Van Lieshout R.J., Schmidt L.A.* Trajectories of Frontal Brain Activity and Socio-Emotional Development in Children // *Developmental Psychobiology*. 2018. V. 60. № 4. P. 353–363. <https://doi.org/10.1002/dev.21620>
 206. *Prause N., Staley C., Roberts V.* Frontal alpha asymmetry and sexually motivated states // *Psychophysiology*. 2014. V. 51. № 3. P. 226–235. <https://doi.org/10.1111/psyp.12173>
 207. *Price T.F., Harmon-Jones E.* Approach motivational body postures lean toward left frontal brain activity // *Psychophysiology*. 2011. V. 48. № 5. P. 718–722. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01127.x>
 208. *Price T.F., Hortensius R., Harmon-Jones E.* Neural and behavioral associations of manipulated determination facial expressions // *Biological Psychology*. 2013. V. 94. № 1. P. 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.06.001>
 209. *Quaedflieg C.W., Meyer T., Smulders F.T., Smeets T.* The functional role of individual-alpha based frontal asymmetry in stress responding // *Biological Psychology*. 2015. V. 104. P. 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.11.014>
 210. *Quaedflieg C.W., Smulders F.T., Meyer T. et al.* The validity of individual frontal alpha asymmetry EEG neurofeedback // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2016. V. 11. № 1. P. 33–43. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv090>
 211. *Quirin M., Gruber T., Kuhl J., Düsing R.* Is love right? Prefrontal resting brain asymmetry is related to the affiliation motive // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013. V. 7. e902. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00902>
 212. *Reuderink B., Mühl C., Poel M.* Valence, arousal and dominance in the EEG during game play // *International J. Autonomous and Adaptive Communications Systems*. 2013. V. 6. № 1. P. 45–62. <https://doi.org/10.1504/IJAACS.2013.050691>
 213. *Reuter-Lorenz P., Davidson R.J.* Differential contributions of the two cerebral hemispheres to the perception of happy and sad faces // *Neuropsychologia*. 1981. V. 19. № 4. P. 609–613. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(81\)90030-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(81)90030-0)
 214. *Reuter-Lorenz P.A., Givis R.P., Moscovitch M.* Hemispheric specialization and the perception of emotion: Evidence from right-handers and from inverted and non-inverted left-handers // *Neuropsychologia*. 1983. V. 21. № 6. P. 687–692. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(83\)90068-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(83)90068-4)
 215. *Rodrigues J., Muller M., Muhlberger A., Hewig J.* Mind the movement: Frontal asymmetry stands for behavioral motivation, bilateral frontal activation for behavior // *Psychophysiology*. 2018. V. 55. № 1. <https://doi.org/10.1111/psyp.12908>
 216. *Rodriguez A., Rey B., Clemente M. et al.* Assessing brain activations associated with emotional regulation during virtual reality mood induction procedures // *Expert Systems with Applications*. 2015. V. 42. № 3. P. 1699–1709. <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2014.10.006>
 217. *Rosenfeld J.P., Cha G., Blair T., Gotlib I.H.* Operant (biofeedback) control of left-right frontal alpha power differences: potential neurotherapy for affective disorders // *Biofeedback and Self-Regulation*. 1995. V. 20. № 3. P. 241–258. <https://doi.org/10.1007/bf01474516>
 218. *Sabbagh M.A., Flynn J.* Mid-frontal EEG alpha asymmetries predict individual differences in one aspect of theory of mind: mental state decoding // *Social Neuroscience*. 2006. V. 1. № 3–4. P. 299–308. <https://doi.org/10.1080/17470910601029163>
 219. *Saby J.N., Marshall P.J.* The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood // *Developmental Neuropsychology*. 2012. V. 37. № 3. P. 253–273. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.614663>
 220. *Sammer D., Grigutsch M., Fritz T., Koelsch S.* Music and emotion: electrophysiological correlates of the

- processing of pleasant and unpleasant music // *Psychophysiology*. 2007. V. 44. № 2. P. 293–304.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00497.x>
221. *Santesso D.L., Segalowitz S.J., Ashbaugh A.R. et al.* Frontal EEG asymmetry and sensation seeking in young adults // *Biological Psychology*. 2008. V. 78. № 2. P. 164–172.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.02.003>
222. *Schmeichel B.J., Crowell A., Harmon-Jones E.* Exercising self-control increases relative left frontal cortical activation // *Social Cognitive Affective Neuroscience*. 2016. V. 11. № 2. P. 282–288.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsv112>
223. *Schmid P.C., Hackel L.M., Jasperse L., Amodio D.M.* Frontal cortical effects on feedback processing and reinforcement learning: Relation of EEG asymmetry with the feedback-related negativity and behavior // *Psychophysiology*. 2018. V. 55. № 1.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12911>
224. *Schmidt B., Hanslmayr S.* Resting frontal EEG alpha-asymmetry predicts the evaluation of affective musical stimuli. *Neuroscience Letters*. 2009. V. 460. № 3. P. 237–240.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.068>
225. *Schmidt L.A.* Patterns of second-by-second resting frontal brain (EEG) asymmetry and their relation to heart rate and temperament in 9-month-old human infants // *Personality and Individual Differences*. 2008. V. 44. № 1. P. 216–225.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.08.001>
226. *Schmidt L.A., Cote K.A., Santesso D.L., Milner C.E.* Frontal electroencephalogram alpha asymmetry during sleep: stability and its relation to affective style // *Emotion*. 2003. V. 3. № 4. P. 401–407.
<https://doi.org/10.1037/1528-3542.3.4.401>
227. *Schmidt L.A., Fox N.A.* Patterns of cortical electrophysiology and autonomic activity in adults' shyness and sociability // *Biological Psychology*. 1994. V. 38. № 2–3. P. 183–198.
[https://doi.org/10.1016/0301-0511\(94\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0301-0511(94)90038-8)
228. *Schmidt L.A., Fox N.A., Schulkin J., Gold P.W.* Behavioral and psychophysiological correlates of self-presentation in temperamentally shy children // *Developmental Psychobiology*. 1999. V. 35. № 2. P. 119–135.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(199909\)35:2<119::AID-DEV5>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199909)35:2<119::AID-DEV5>3.0.CO;2-G)
229. *Schmidt L.A., Trainor L.J.* Frontal brain electrical activity (EEG) distinguishes valence and intensity of musical emotions // *Cognition and Emotion*. 2001. V. 15. № 4. P. 487–500.
<https://doi.org/10.1080/0269993004200187>
230. *Schmidt L.A., Trainor L.J., Santesso D.L.* Development of frontal electroencephalogram (EEG) and heart rate (ECG) responses to affective musical stimuli during the first 12 months of post-natal life // *Brain and Cognition*. 2003. V. 52. № 1. P. 27–32.
[https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(03\)00006-x](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(03)00006-x)
231. *Schmidtke J.I., Heller W.* Personality, affect and EEG: predicting patterns of regional brain activity related to extraversion and neuroticism // *Personality and Individual Differences*. 2004. V. 36. P. 717–732.
[https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(03\)00129-6](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(03)00129-6)
232. *Schneider S., Askew C.D., Abel T. et al.* Brain and exercise: a first approach using electrotopography // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010. V. 42. № 3. P. 600–607.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181b76ac8>
233. *Schneider S., Askew C.D., Diehl J. et al.* EEG activity and mood in health orientated runners after different exercise intensities // *Physiology and Behavior*. 2009. V. 96. № 4–5. P. 709–716.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.01.007>
234. *Schöne B., Schomberg J., Gruber T., Quirin M.* Event-related frontal alpha asymmetries: electrophysiological correlates of approach motivation // *Experimental Brain Research*. 2016. V. 234. № 2. P. 559–567.
<https://doi.org/10.1007/s00221-015-4483-6>
235. *Schutter D.J., Putman P., Hermans E., van Honk J.* Parietal electroencephalogram beta asymmetry and selective attention to angry facial expressions in healthy human subjects // *Neuroscience Letters*. 2001. V. 314. № 1–2. P. 13–16.
[https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)02246-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)02246-7)
236. *Schweiger D., Stemmler G., Burgdorf C., Wacker J.* Opioid receptor blockade and warmth-liking: effects on interpersonal trust and frontal asymmetry // *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2014. V. 9. № 10. P. 1608–1615.
<https://doi.org/10.1093/scan/nst152>
237. *Shackman A.J., McMenamin B.W., Maxwell J.S. et al.* Right dorsolateral prefrontal cortical activity and behavioral inhibition // *Psychological Science*. 2009. V. 20. № 12. P. 1500–1506.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02476.x>
238. *Shankman S.A., Tenke C.E., Bruder G.E. et al.* Low positive emotionality in young children: Association with EEG asymmetry // *Development and Psychopathology*. 2005. V. 17. P. 85–98. doi: 10.1017/S0954579405050054
239. *Shankman S.A., Tenke C.E., Bruder G.E. et al.* The Relationship between EEG Asymmetry and Positive Emotionality in Young Children // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003. V. 1000. P. 389–392.
<https://doi.org/10.1196/annals.1280.037>
240. *Sharma K., Chandra S., Dubey A.K.* Exploration of Lower Frequency EEG Dynamics and Cortical Alpha Asymmetry in Long-term Rajyoga Meditators // *International J. Yoga*. 2018. V. 11. № 1. P. 30–36.
https://doi.org/10.4103/ijoy.IJOY_11_17
241. *Shim J.M., Kim S.J.* Manual lymph drainage attenuates frontal EEG asymmetry in subjects with psychological stress: a preliminary study // *J. Physical Therapy Science*. 2014. V. 26. № 4. P. 529–531.
<https://doi.org/10.1589/jpts.26.529>
242. *Sikka P., Revonsuo A., Noreika V., Valli K.* EEG Frontal Alpha Asymmetry and Dream Affect: Alpha Oscillations over the Right Frontal Cortex during REM Sleep and Presleep Wakefulness Predict Anger in REM Sleep Dreams // *J. Neuroscience*. 2019. V. 39. № 24. P. 4775–4784.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2884-18.2019>
243. *Sobotka S.S., Davidson R.J., Senulis J.A.* Anterior brain electrical asymmetries in response to reward and punishment // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1992. V. 83. № 4. P. 236–247.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90117-z](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90117-z)
244. *Solomon B., O'Toole L., Hong M., Dennis T.A.* Negative affectivity and EEG asymmetry interact to predict emotional interference on attention in early school-aged children // *Brain and Cognition*. 2014. V. 87. P. 173–180.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.03.014>
245. *Spielberg J.M., Stewart J.L., Levin R.L. et al.* Prefrontal Cortex, Emotion, and Approach/Withdrawal Motivation // *Social and Personality Psychology Compass*.

2008. V. 2. № 1. P. 135–153.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2007.00064.x>
246. *Steiner A.R.W., Coan J.* Prefrontal asymmetry predicts affect, but not beliefs about affect // *Biological psychology*. 2011. V. 88. № 1. P. 65–71.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.06.010>
247. *Stemmler G., Wacker J.* Personality, emotion, and individual differences in physiological responses // *Biological Psychology*. 2010. V. 84. № 3. P. 541–551.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.09.012>
248. *Stevens P.* Affective response to 5 microT ELF magnetic field-induced physiological changes // *Bioelectromagnetics*. 2007. V. 28. № 2. P. 109–114.
<https://doi.org/10.1002/bem.20280>
249. *Studer B., Pedroni A., Rieskamp J.* Predicting risk-taking behavior from prefrontal resting-state activity and personality // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 10. e76861.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076861>
250. *Suo T., Liu L., Chen C., Zhang E.* The Functional Role of Individual-Alpha Based Frontal Asymmetry in the Evaluation of Emotional Pictures: Evidence from Event-Related Potentials // *Frontiers in Psychiatry*. 2017. V. 8. e180.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00180>
251. *Sutton S.K., Davidson R.J.* Prefrontal brain asymmetry: A biological substrate of the behavioral approach and inhibition systems // *Psychological Science*. 1997. V. 8. № 3. P. 204–210.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1997.tb00413.x>
252. *Sutton S.K., Davidson R.J.* Prefrontal brain electrical asymmetry predicts the evaluation of affective stimuli // *Neuropsychologia*. 2000. V. 38. № 13. P. 1723–1733.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(00\)00076-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(00)00076-2)
253. *Swingler M.M., Perry N.B., Calkins S.D., Bell M.A.* Maternal sensitivity and infant response to frustration: The moderating role of EEG asymmetry // *Infant Behavior and Development*. 2014. V. 37. № 4. P. 523–535.
<https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2014.06.010>
254. *Telpaz A., Yechiam E.* Contrasting losses and gains increases the predictability of behavior by frontal EEG asymmetry // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2014. V. 8. e149.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00149>
255. *Theall-Honey L.A., Schmidt L.A.* Do Temperamentally Shy Children Process Emotion Differently Than Nonshy Children? Behavioral, Psychophysiological, and Gender Differences in Reticent Preschoolers // *Developmental Psychobiology*. 2006. V. 48. № 3. P. 187–196.
<https://doi.org/10.1002/dev.20133>
256. *Tomarken A.J., Davidson R.J.* Frontal brain activation in repressors and nonrepressors // *Journal of Abnormal Psychology*. 1994. V. 103. № 2. P. 339–349.
<https://doi.org/10.1037//0021-843x.103.2.339>
257. *Tomarken A.J., Davidson R.J., Henriques J.B.* Resting frontal brain asymmetry predicts affective responses to films // *J. Personality and Social Psychology*. 1990. V. 59. № 4. P. 791–801.
<https://doi.org/10.1037//0022-3514.59.4.791>
258. *Tomarken A.J., Davidson R.J., Wheeler R.E., Doss R.C.* Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion // *J. Personality and Social Psychology*. 1992. V. 62. № 4. P. 676–687.
<https://doi.org/10.1037//0022-3514.62.4.676>
259. *Travis F., Arenander A.* Cross-sectional and longitudinal study of effects of transcendental meditation practice on interhemispheric frontal asymmetry and frontal coherence // *International J. Neuroscience*. 2006. V. 116. № 12. P. 1519–1538.
<https://doi.org/10.1080/00207450600575482>
260. *Trochidis K., Bigand E.* Investigation of the Effect of Mode and Tempo on Emotional Responses to Music Using EEG Power Asymmetry // *J. Psychophysiology*. 2013. V. 27. P. 142–148.
<https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000099>
261. *Tulleit A.M., Harmon-Jones E., Inzlicht M.* Right frontal cortical asymmetry predicts empathic reactions: support for a link between withdrawal motivation and empathy // *Psychophysiology*. 2012. V. 49. № 8. P. 1145–1153.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01395.x>
262. *Urry H.L., Nitschke J.B., Dolski I. et al.* Making a life worth living: neural correlates of well-being // *Psychological Science*. 2004. V. 15. № 6. P. 367–372.
<https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.00686.x>
263. *Uusberg H., Allik J., Hietanen J.K.* Eye contact reveals a relationship between Neuroticism and anterior EEG asymmetry // *Neuropsychologia*. 2015. V. 73. P. 161–168.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.05.008>
264. *van Wijk I.C., van den Bulk B.G., Euser S. et al.* Social judgments, frontal asymmetry, and aggressive behavior in young children: A replication study using EEG // *Neuropsychologia*. 2019. V. 126. P. 120–127.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.06.022>
265. *Vecchiato G., Toppi J., Astolfi L. et al.* Spectral EEG frontal asymmetries correlate with the experienced pleasantness of TV commercial advertisements // *Medical and Biological Engineering and Computing*. 2011. V. 49. № 5. P. 579–583.
<https://doi.org/10.1007/s11517-011-0747-x>
266. *Verona E., Sadeh N., Curtin J.J.* Stress-induced asymmetric frontal brain activity and aggression risk // *J. Abnormal Psychology*. 2009. V. 118. № 1. P. 131–145.
<https://doi.org/10.1037/a001437>
267. *Vogt T., Schneider S., Brümmer V., Strüder H.K.* Frontal EEG asymmetry: the effects of sustained walking in the elderly // *Neuroscience Letters*. 2010. V. 485. № 2. P. 134–137.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.09.001>
268. *Wacker J.* Effects of positive emotion, extraversion, and dopamine on cognitive stability-flexibility and frontal EEG asymmetry // *Psychophysiology*. 2018. V. 55. № 1.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12727>
269. *Wacker J., Chavanon M.L., Leue A., Stemmler G.* Is running away right? The behavioral activation-behavioral inhibition model of anterior asymmetry // *Emotion*. 2008. V. 8. № 2. P. 232–249.
<https://doi.org/10.1037/1528-3542.8.2.232>
270. *Wacker J., Chavanon M.L., Leue A., Stemmler G.* Trait BIS Predicts Alpha Asymmetry and P300 in a Go/No-Go Task // *European J. Personality*. 2010. V. 24. P. 85–105.
<https://doi.org/10.1002/per.740>
271. *Wacker J., Chavanon M.-L., Stemmler G.* Investigating the Dopaminergic Basis of Extraversion in Humans: A Multilevel Approach // *J. Personality and Social Psychology*. 2006. V. 91. № 1. P. 171–187.
<https://doi.org/10.1037/0022-3514.91.1.171>
272. *Wacker J., Chavanon M.-L., Stemmler G.* Resting EEG signatures of agentic extraversion: New results and meta-analytic integration // *J. Research in Personality*

- ty. 2010. V. 44. № 2. P. 167–179.
<https://doi.org/10.1016/j.jrp.2009.12.004>
273. *Wacker J., Heldmann M., Stemmler G.* Separating emotion and motivational direction in fear and anger: effects on frontal asymmetry // *Emotion*. 2003. V. 3. № 2. P. 167–193.
<https://doi.org/10.1037/1528-3542.3.2.167>
274. *Wacker J., Mueller E.M., Pizzagalli D.A. et al.* Dopamine-d2-receptor blockade reverses the association between trait approach motivation and frontal asymmetry in an approach-motivation context // *Psychological Science*. 2013. V. 24. № 4. P. 489–497.
<https://doi.org/10.1177/0956797612458935>
275. *Waldstein S.R., Kop W.J., Schmidt L.A. et al.* Frontal Electrooculogram and Cardiovascular Reactivity During Happiness and Anger // *Biological Psychology*. 2000. V. 55. № 1. P. 3–23.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(00\)00065-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(00)00065-x)
276. *Wang F., Wang C., Yin Q. et al.* Reappraisal writing relieves social anxiety and may be accompanied by changes in frontal alpha asymmetry // *Frontiers in Psychology*. 2015. V. 6. e1604.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01604>
277. *Wang Y., Lu J., Gu C., Hu B.* Mapping the frontal alpha asymmetry indicators of habitual emotion regulation: a data-driven approach // *Neuroreport*. 2018. V. 29. № 15. P. 1288–1292.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001109>
278. *Warden-Smith J., Paul L., Olukogbon K. et al.* Light and smell stimulus protocol reduced negative frontal EEG asymmetry and improved mood // *Open Life Sciences*. 2017. V. 12. № 1. P. 51–61.
<https://doi.org/10.1515/biol-2017-0006>
279. *Wexler B.E., Warrenburg S., Schwartz G.E., Janer L.D.* EEG and EMG responses to emotion-evoking stimuli processed without conscious awareness // *Neuropsychologia*. 1992. V. 30. № 12. P. 1065–1079.
[https://doi.org/10.1016/0028-3932\(92\)90099-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(92)90099-8)
280. *Wheeler R.E., Davidson R.J., Tomarken A.J.* Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style // *Psychophysiology*. 1993. V. 30. № 1. P. 82–89.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb03207.x>
281. *Winter S.R., Feig E.H., Kounios J. et al.* The relation of hedonic hunger and restrained eating to lateralized frontal activation // *Physiology and Behavior*. 2016. V. 163. P. 64–69.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.050>
282. *Woo M., Kim S., Kim J. et al.* Examining the exercise-affect dose-response relationship: does duration influence frontal EEG asymmetry? // *International Journal of Psychophysiology*. 2009. V. 72. № 2. P. 166–172.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.12.003>
283. *Woo M., Kim S., Kim J. et al.* The influence of exercise intensity on frontal electroencephalographic asymmetry and self-reported affect // *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2010. V. 81. № 3. P. 349–359.
<https://doi.org/10.1080/02701367.2010.10599683>
284. *Zhang J., Lau E.Y.Y., Hsiao J.H.* Sleep deprivation compromises resting-state emotional regulatory processes: An EEG study // *J. Sleep Research*. 2019. V. 28. № 3. e12671.
<https://doi.org/10.1111/jsr.12671>
285. *Zhao G., Zhang Y., Ge Y. et al.* Asymmetric hemisphere activation in tenderness: evidence from EEG signals // *Scientific Reports*. 2018. V. 8. № 1. e8029.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26133-w>
286. *Zhao G., Zhang Y., Ge Y.* Frontal EEG Asymmetry and Middle Line Power Difference in Discrete Emotions // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018. V. 12. e225.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00225>
287. *Zinner L.R., Brodish A.B., Devine P.G., Harmon-Jones E.* Anger and asymmetrical frontal cortical activity: Evidence for an anger-withdrawal relationship // *Cognition & Emotion*. 2008. V. 22. № 6. P. 1081–1093.
<https://doi.org/10.1080/02699930701622961>

A Single Phenomenon with a Multitude of Interpretations: Eeg Frontal Alpha Asymmetry in Healthy People. Part II

M. Ye. Melnikov[#]

*Federal Research Center of Fundamental and Translational Institute
of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russia*

[#]*e-mail: mikhail-melnikov@mail.ru*

Abstract—This article presents a review of psychophysiological studies of frontal alpha asymmetry in healthy people. Right-sided frontal alpha asymmetry is related to a reward sensitivity and social activity. Right- and left-hemispheric asymmetry in children suit aroused and inhibited temperament, respectively. Induction of anger causes a right-sided shift in alpha asymmetry, while anxiety provocation leads to a left-sided shift. Pos-ing of emotional facial expressions, observing emotional movies, and listening to a music produce effects that are generally in accordance with motivational and emotional hypotheses. Studies using static visual and social audial stimuli and attempts to link frontal alpha asymmetry to personality traits and mood in adults showed ambiguous results that underscores importance of moderator variables investigations.

Keywords: electroencephalography (EEG), alpha rhythm, interhemispheric asymmetry, emotions, motivation, coping behavior