
СОДЕРЖАНИЕ

Том 72, номер 6, 2022

Обзоры и теоретические статьи

Подходы к применению графового анализа для исследования ЭЭГ человека в норме и при церебральной патологии

*К. Д. Вигасина, Е. А. Прошина, П. М. Готовцев, Е. В. Шарова,
В. А. Бордюг, Е. Л. Машеров, Г. Г. Князев*

741

Модули первичной зрительной коры млекопитающих

Н. С. Меркульева

768

Слабое статическое магнитное поле: воздействие на нервную систему

Е. А. Никитина, С. А. Васильева, Б. Ф. Щеголев, Е. В. Савватеева-Попова

783

Кодирование смысла в активности мозга

Г. Г. Князев

800

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Ассоциации между эффективностью полушарных процессов вербальной памяти и BDNF-VAL66MET-полиморфизмом у мужчин и женщин

Н. В. Вольф, Е. Ю. Приводнова, Д. В. Базовкина

826

Половые различия в рабочей памяти на простые зрительные признаки. Анализ связанных с событием потенциалов в пространстве сенсоров и дипольных источников

Е. С. Михайлова, Л. А. Майорова, Н. Ю. Герасименко, А. Б. Кушнир, К. А. Салтыков

836

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

Вклад трансклутаминазы в индукцию и поддержание долговременной синаптической потенциации в нейронах виноградной улитки

А. Б. Зюзина, П. М. Балабан

851

Экспериментальная патология высшей нервной деятельности

Половые различия у крыс в вальпроатной модели аутизма: нарушение социального поведения и изменение экспрессии гена *Drd1* в различных структурах мозга

*И. И. Семина, Е. В. Валеева, Д. О. Никитин, А. З. Байчурина,
А. В. Никитина, Е. В. Шиловская, О. А. Кравцова*

862

Методика

Оптическое картирование зрительной коры: спектральные и амплитудные характеристики вазомоторных колебаний

С. А. Кожухов, К. А. Салтыков, И. В. Бондарь

880

Информация

Опечатки, замеченные в “Журнале высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова”, том 72, № 5, 2022

896

Contents

Vol. 72, No. 6, 2022

Reviews and theoretical articles

Approaches to the application of graph analysis for the EEG research in norm and cerebral pathology <i>K. D. Vigasina, E. A. Proshina, P. M. Gotovtsev, E. V. Sharova, V. A. Bordiug, E. L. Masherov, G. G. Knyazev</i>	741
Primary visual cortex modules in mammals <i>N. S. Merkulyeva</i>	768
Weak static magnetic field: impact on nervous system <i>E. A. Nikitina, S. A. Vasileva, B. F. Shchegolev, E. V. Savvateeva-Popova</i>	783
Coding the meaning in brain activity <i>G. G. Knyazev</i>	800

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

Associations between the efficiency of hemispheric processes of verbal memory and BDNF VAL66MET polymorphism in men and women <i>N. V. Volf, E. Yu. Privodnova, D. V. Bazovkina</i>	826
Gender differences in working memory on simple visual characteristics. Analysis of event-response potentials in the space of sensors and dipole sources <i>E. S. Mikhailova, L. A. Mayorova, N. Yu. Gerasimenko, A. B. Kushnir, K. A. Saltykov</i>	836

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

Contribution of transglutaminase to the induction and maintenance of long-term synaptic plasticity in terrestrial snails <i>A. B. Zuzina, P. M. Balaban</i>	851
--	-----

Experimental pathology of higher nervous activity

Sex differences in rats in the valproate autism model: disorders in social behavior and changes in <i>DRD1</i> gene expression in different brain structures <i>I. I. Semina, E. V. Valeeva, D. O. Nikitin, A. Z. Baichurina, A. V. Nikitina, E. V. Shilovskaya, O. A. Kravtsova</i>	862
---	-----

Methods

Application of intrinsic-signal optical imaging for analysis of neuronal activity in the cortex. Vasomotor oscillations <i>S. A. Kozhukhov, K. A. Saltykov, I. V. Bondar</i>	880
---	-----

Information

Erratum, 72, № 5, 2022	896
------------------------	-----

УДК 612.821

ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ ГРАФОВОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭЭГ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

© 2022 г. К. Д. Вигасина^{1, *}, Е. А. Прошина², П. М. Готовцев^{3, 4}, Е. В. Шарова¹, В. А. Бордюг^{3, 4},
Е. Л. Машеров⁵, Г. Г. Князев²

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

²ФГБНУ “Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины”, Новосибирск, Россия

³Московский физико-технический институт, Москва, Россия

⁴Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия

⁵ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко”, Москва, Россия

*e-mail: kristina.vigasina@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.08.2021 г.

После доработки 14.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Информативность распространенного и значимого для оценки функциональной активности головного мозга метода ЭЭГ существенно повышается применением математического анализа, в котором важное место занимает характеристика пространственной синхронизации, или, иными словами, функциональной коннективности биопотенциалов (на основе корреляционного и когерентного анализа, фазовой синхронизации и др.). Успехи методов нейровизуализации последних лет не только подтверждают значимость этого показателя, но и способствуют совершенствованию подходов к его статистической оценке и визуализации. К числу перспективных для анализа нейросетевой организации головного мозга методов относится графовый анализ (ГА). Его преимуществами являются наглядное описание целостной структуры сети и ее отдельных компонентов, а также определение взаимосвязей между ними. Цель настоящего обзора – на основе анализа данных литературы представить подходы к применению графового анализа и возможности данного метода. В работе представлены общие сведения о сферах применения ГА, рассматриваются наиболее распространенные и информативные метрики, приводятся рекомендации по выбору программного обеспечения. Описываются модификации ГА ЭЭГ: без первичного нахождения источников генерации составляющих ЭЭГ и с их локализацией. Приводятся примеры эффективного использования графового анализа электроэнцефалограммы здорового и больного мозга.

Ключевые слова: ЭЭГ, коннективность, графовый анализ

DOI: 10.31857/S0044467722060107

ВВЕДЕНИЕ

ЭЭГ – это распространенный, неинвазивный, малозатратный метод исследования функциональной активности головного мозга человека на основе регистрации и анализа биоэлектрических сигналов, отражающих совместную кооперативную деятельность большого числа функциональных единиц (Steriade et al., 1990; Гриндель, Сазонова, 2001). Паттерн энцефалограммы представляет собой суперпозицию потенциалов, генерируемых множеством пространственно раз-

деленных источников корковой и глубокой локализации (Пономарев, 2016). Информативность энцефалографии, доказанная многолетней историей ее развития (Lopes da Silva, 2011; Шарова, 2009), существенно повышается применением методов математического анализа (Русинов, 1987; Pfuertscheller et al., 2017; Гнездицкий, 2004; Иванов, 2004; Schoffelen, Gross, 2009; Wairagkar et al., 2018; Babiloni et al., 2020). Среди них важное место занимает анализ пространственной синхронизации биопотенциалов (на основе корреляционного и когерентного

анализа, фазовой синхронизации и др. методов). Согласно представлениям отечественных нейрофизиологических школ М.Н. Ливанова и В.С. Русинова (60–80-е годы прошлого века) (Ливанов, 1972; Русинов, 1969, 1987), подтвержденным последующими исследованиями (Шеповальников и др., 1997; Свидерская, 2008; Singer, 2009; Fries, 2015; Wendelken et al., 2017), получаемые при этом показатели характеризуют уровень и особенности функциональных межцентральных связей, которые являются основой формирования вариативных состояний покоя и обеспечения разных видов активной деятельности, включая психическую. К настоящему времени выявлены наиболее общие характеристики функциональной ЭЭГ-коннективности здорового мозга и их нарушения при разных формах патологии, в том числе при угнетении сознания (Гриндель, 1980; Шарова, 2004; Boldyreva et al., 2007; Sharova et al., 2018; Cacciola et al., 2019).

В последние десятилетия мощный импульс развития получили методы нейровизуализации (фМРТ, ПЭТ, МРТ-трактография), позволяющие прижизненно, в режиме реального времени, исследовать разноуровневое (анатомия, гемодинамика, обменные процессы) структурно-функциональное обеспечение разных видов церебральной активности в норме и при патологии (Habas, 2018; Mannil, Winkhofer, 2020). Это способствовало совершенствованию методов математического анализа структурных и функциональных церебральных характеристик, а также разработке информационных теорий о нейросетевой организации деятельности мозга (Dehaene et al., 2006, 2011; Gong et al., 2009; Анохин, 2021) и функциональной коннективности как основе ее формирования (Friston et al., 1993; Мартынова и др., 2016; Храмов и др., 2021). В результате взаимного методологического обогащения развитие методов математического анализа приводит к лучшему пониманию структурных и функциональных особенностей мозга. Вместе с тем использование методов нейровизуализации имеет ряд объективных и субъективных ограничений: непереносимость процедуры некоторыми здоровыми людьми и пациентами с церебральной патологией, наличие металлических конструкций в теле, длительная вынужденная неподвижность, значительная стоимость исследования и др.

В этой связи целесообразным представляется повышение информационных возмож-

ностей ЭЭГ (как исследовательских, так и клинических) привлечением современных математических методов, хорошо зарекомендовавших себя в нейровизуализации. В частности, это относится к методам, позволяющим анализировать головной мозг как единую сеть (коннектом (Kennedy et al., 2016)) или даже гиперсеть (когнитом (Анохин, 2021)), интеграция элементов которой определяет протекание когнитивных процессов разной степени сложности. Среди таких методов значительный интерес вызывает графовый анализ (Avena-Koenigsberger et al., 2018; Girn et al., 2019), реализованный в ряде пакетов программ (toolbox) и, наряду с фМРТ (Van den Heuvel, Sporns, 2013, 2019), успешно применяемый в ряде зарубежных ЭЭГ-исследований (Chennu et al., 2014; Vecchio et al., 2017; Hatlestad-Hall et al., 2021), но недостаточно широко распространенный в России (Knyazev et al., 2015; Proshina et al., 2018).

Следует отметить, что анализ различных сложноорганизованных систем с использованием графов сегодня — это активно развивающееся направление, несмотря на то, что теория графов существует уже достаточно давно. Данный тип анализа широко применяется в электронике, сетях связи и т.д. (Larsen, 1997; Watanabe, Shinoda, 1999; Hamzeh et al., 2019). К настоящему времени подобные модели анализируют сети с сотнями узлов, что говорит о больших возможностях подхода при анализе сложных объектов и живых систем (Hamzeh et al., 2019). Таким образом, применение ГА для обработки данных ЭЭГ и фМРТ выглядит естественным расширением областей его использования. При наличии информативных публикаций, касающихся теоретического обоснования и описания возможных подходов к исследованию сетевой деятельности головного мозга (Pospelov et al., 2019; Храмов и др., 2021), многие вопросы, связанные с практическим освоением и использованием методов ГА применительно к ЭЭГ, нуждаются в дополнительном освещении.

Цель настоящей работы — на основе анализа данных литературы представить возможности метода графового анализа коннективности ЭЭГ и подходы к его применению.

Историческая справка

В 1736 году задача о семи мостах Кёнигсберга заинтересовала математика Леонарда Эйле-

ра, члена Петербургской академии наук. В ней необходимо было определить, возможно ли пройти по всем мостам через реку Преголя, не проходя ни по одному из них дважды. Л. Эйлер доказал, что это невозможно, составив упрощенную схему города – граф, в которой мостам соответствовали линии (ребра графа), а частям города – точки соединения линий (вершины графа).

Хотя в основоположниках теории графов числят именно Л. Эйлера, однако как раздел математики она оформилась позже. Сам термин “граф” был введен английским математиком Дж.Дж. Сильвестром в 1878 году в статье, посвященной методам анализа структуры химических веществ, а первый учебник по теории графов был издан лишь в 1936 году. В течение двух столетий теория графов нашла применение в схемотехнике (схемы Г. Кирхгофа), инженерии, химии, социологии, урбанистике, геоинформационных системах и сети интернет.

Граф – это абстрактное представление множества объектов и связей между ними. Таким образом, математический граф описывается как совокупность ребер и вершин согласно формуле (1):

$$G = (V, E), \quad (1)$$

где G – граф; V – множество вершин; E – множество пар вершин, каждая из которых представляет собой описание связи (ребра) графа.

Уровень абстракции, свойственный теории графов, достаточно высок: рассматриваются объекты (характеристики, параметры) лишь двух видов – вершины и соединяющие их ребра. Несмотря на это, данное представление оказывается полезным в столь различных отраслях, помимо названных, как информационный поиск (вершины – документы или веб-страницы, а ребра – ссылки между ними), лингвистика (взаимосвязь слов), теоретическая физика (диаграммы Фейнмана), логистика (расчет перевозок в транспортной сети), программирование (структуры данных), социальные науки (связи между отдельными людьми), молекулярная биология и экология, и многих иных. Впрочем, уровень абстракции может регулироваться: ребра могут рассматриваться как неориентированные, отражающие лишь факт связи, так и ориентированные, указывающие ее направленность; могут рассматриваться графы с несколькими ребрами (мультиграфы); ребра могут быть “нагруженны-

ми”, то есть им приписывается численное значение (например, пропускная способность, стоимость перевозок, мера статистической связи и другие). Особым направлением является изучение “случайных” графов, в которых ребра присутствуют с некоторой вероятностью. Значительный интерес могут представлять также численные характеристики структуры графа (Харари, 1973; Vornholdt, Schuster, 2003).

Основными преимуществами графового анализа являются:

1. Гибкость в выборе подходов к созданию графа (т.е. универсальность объекта исследования) и многообразии метрик, которые при этом можно использовать;
2. Привязка к топологии при решении пространственно зависимых задач;
3. Возможность использования различных подходов к атрибуции узлов и ребер;
4. Легкость представления графа в виде матрицы или, в случае некоторых специфических графов, в виде кластера, что дает широкие возможности для применения самых разных математических подходов к обработке данных.

Следует отметить, что в 2021 году главная математическая премия – Абелевская – была присуждена за работы в области дискретной математики, в том числе – в области комбинаторики и графового анализа (Ustimenko, 2021).

Графовая теория активно развивается, разрабатываются новые подходы к решению различных задач (Kunszenti-Kovács et al., 2019; Viola, Wigderson, 2018). Такое внимание к теории графов и работам в этой области говорит о значимой роли данного раздела математики в компьютерных науках и обработке данных.

Графовый анализ в нейронауках

Общие сведения и показатели

Теория графов позволяет рассматривать головной мозг как сложную сеть или граф, состоящий из набора вершин (узлов) и связей между ними (ребер) (рис. 1). В качестве вершин могут выступать анатомические церебральные образования, а ребра соответствуют выявленным между ними связям. Тогда теоретико-графовый анализ будет иметь целью оценить структуру и степень связей различных областей мозга. Подобный подход дает возможность выделить основные компо-

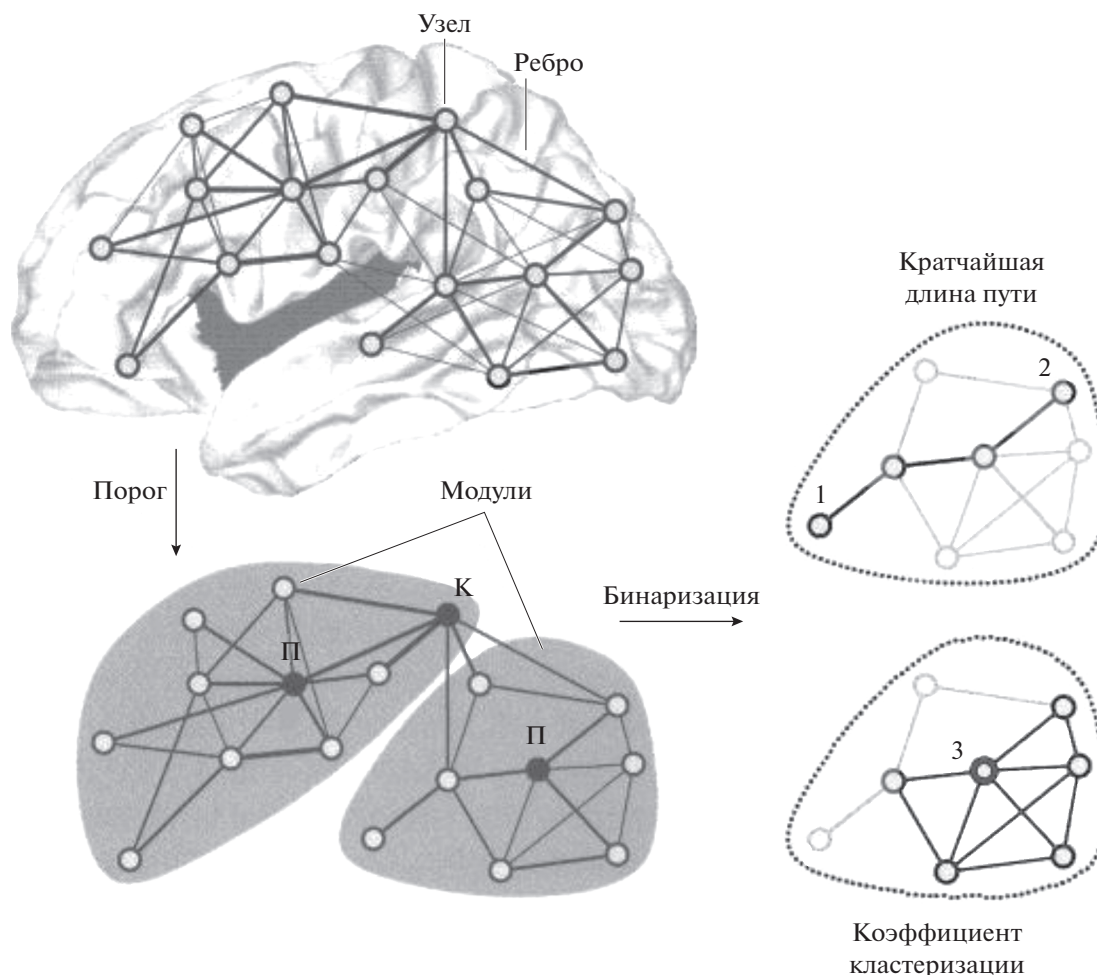


Рис. 1. Основные понятия теории графов (согласно O. Sporns, 2010 с дополнениями).
Fig. 1. Basic concepts of graph theory (according to O. Sporns, 2010 with additions).

ненты сети и рассчитать ряд показателей, описывающих их свойства, а также выявить, какие вершины являются центральными (Ушаков, Величковский, 2015; Меринов, 2016; Faber et al., 2020).

На рис. 1 демонстрируется ненаправленный взвешенный граф (с присвоенными ребрам условными значениями – весами) – до и после применения пороговой функции, которая убирает слабые связи (согласно Rubinov, Sporns, 2010; Меринов, 2016; Faber et al., 2020). Сеть состоит из двух модулей, соединенных хабом-коннектором (обозначен “К”), каждый из которых содержит по одному “провинциальному” хабу (обозначен “П”). Фрагменты справа иллюстрируют основные метрики графа после процедуры бинаризации (разбиения на отдельные модули): интеграции (кратчайшая длина пути между узла-

ми 1 и 2) и сегрегации (локальный коэффициент кластеризации для узла 3. Узел 3 имеет 5 из 10 возможных связей между соседями и, соответственно, коэффициент кластеризации 0.5).

Для изучения особенностей графа могут использоваться как физические метрики (например, длина тракта), так и топологические. Узлами графа могут являться регионы мозга, определенные на основе данных фМРТ, диффузионно-тензорной трактографии, а в качестве ребер – количественный или качественный показатель их взаимодействия (в направленных графах – оценка степени взаимовлияния нейросетей друг на друга, рассчитываемая через коэффициенты линейной и нелинейной каузальности по Грейнджеру, в простых – коэффициенты ковариации, когерентности и др.), т.е. анатомические

или функциональные связи (Friston, 1994; Rubinov, Sporns, 2010; Dai et al., 2019), определяемые в публикациях последних лет как коннективность. Выделяют структурную, функциональную и эффективную коннективность (Friston, 1994; Meier et al., 2016; Sharaev et al., 2016; Sharova et al., 2018). Структурная коннективность описывает анатомические связи между участками головного мозга (проводящие пути). Функциональная коннективность отражает сходство характеристик паттерна нейрональной активности анатомически удаленных друг от друга образований головного мозга. Эффективная коннективность характеризует влияния одной зоны на другую (активация или торможение).

Этапы графового анализа

В практическом плане графовый анализ коннективности схематически можно разбить на несколько этапов. На первом выделяются основные составляющие части сети (вершины, узлы), то есть субъективные области интереса (region of interest, ROI). В зависимости от гипотезы для анализа могут быть выбраны одновременно все области мозга или отдельные регионы, разделенные в соответствии с международными стандартами (атлас Бродмана, AAL-атлас, MNI-пространство, атлас Талайраха (Dickey, 2017), система “10–20%” (“10–10%”) и другие (Koessler, 2009)). Далее измеряется активность внутри составляющих сети и связи между ними.

Наиболее универсальным вариантом расчета нагрузки ребер графа является вычисление коэффициентов корреляции Пирсона. Последний характеризует существование линейной зависимости между двумя величинами (Jang et al., 2018; Hasan et al., 2020). Для ГА ЭЭГ коэффициенты корреляции Пирсона рассчитываются между биопотенциалами заданных (или всех) отведений ЭЭГ. Наряду с этим для оценки нагрузки ребер возможно вычисление кросс-корреляции со сдвигом U относительно X на время τ , что позволяет выявить сопряженность между сигналами, различающимися между электродами по времени появления (Русинов и др., 1987; Hassan et al., 2014). Другим распространенным вариантом является вычисление когерентности — количественного показателя, отражающего степень синхронизации определенных частотных составляющих спектра ЭЭГ между

разными электродами (Русинов и др., 1987; Свицерская, 2008).

Следующий этап заключается в формальном анализе сетевой организации. На завершающем этапе параметры сети сравниваются для разных состояний и между разными группами испытуемых. Эти данные могут быть получены с помощью инвазивных или неинвазивных методов, как в парадигме, включающей наличие экспериментальной задачи, так и в условиях покоя.

Метрики для графового анализа

Исходя из представлений теории графов, в основе функциональной организации мозга лежат процессы сегрегации и интеграции (Friston, 2009), которые обеспечивают эффективную функциональную специализацию и глобальную коммуникацию. Оценить эти процессы можно, проанализировав глобальную и локальную коннективность мозга.

Функциональная сегрегация — процесс формирования локальных кластеров нейросети (наборов связанных между собой узлов). Основными метриками сегрегации являются коэффициент кластеризации и модульность.

Коэффициент кластеризации характеризует тенденцию к образованию групп взаимосвязанных узлов; для конкретного узла показывает, сколько ближайших соседей данного узла также являются ближайшими соседями друг для друга. Большой коэффициент кластеризации отражает большую сегрегацию (Rubinov, Sporns, 2010).

Модульность — это характеристика графа, связанная с возможностью выделить в нем отдельные кластеры (модули) (рис. 1), т.е. группы узлов, тесно связанных между собой при слабой связи между модулями (Newman, 2006; Bordier et al., 2017). Чем выше модульность, тем больше кластеров выделяется в функциональной сети мозга. Высокая кластеризация соответствует процессам локальной обработки информации.

Хабы — это функциональные узлы нейрональной сети, обладающие большим числом связей с соседями. Выделяют хабы-коннекторы (Sporns et al., 2007), соединяющие между собой разные модули графа (К на рис. 1), а также внутримодульные, или “провинциальные” хабы (П на рис. 1).

Функциональная интеграция — это способность быстро объединять специализирован-

ную информацию из распределенных областей мозга (Rubinov, Sporns, 2010). Оценить степень интеграции можно с помощью таких показателей, как характеристическая длина пути и глобальная эффективность.

Характеристическая длина пути – средняя длина кратчайшего пути между всеми парами вершин сети (Watts, Strogatz, 1998; Rubinov, Sporns, 2010). *Кратчайшая длина пути* – это минимальное количество ребер, соединяющих вершину со всеми другими вершинами. Она показывает, что от одного узла к другому можно пройти за малое число шагов (ребер).

Глобальная эффективность рассчитывается как среднее обратное расстояние. У полностью соединенной сети глобальная эффективность максимальна: все расстояния равны единице, все пары узлов связаны между собой. Короткая средняя длина кратчайшего пути и высокая глобальная эффективность означают более высокую интеграцию в мозге.

Таким образом, процесс сегрегации связан с функциональной специализацией областей мозга, в то время как процесс интеграции отвечает за объединение информации, полученной от разных регионов. Баланс между ними является важным условием оптимального функционирования распределенных нейронных сетей как основы реализации когнитивных функций и адаптивного поведения (Tononi et al., 1994; Fox, Friston, 2012).

Указанные процессы в значительной степени регулируются вниманием и сознанием. Сегрегация увеличивается в глубоком сне (Zhu et al., 2014), при простых сенсорных (зрительных) задачах (Maksimenko et al., 2018), в состоянии отдыха и при автоматизированных видах деятельности (Sporns, 2010). При выполнении сложных когнитивных заданий, включающих рабочую и эпизодическую память, когнитивный контроль, осознанное восприятие, напротив, возрастает интеграция, ключевая роль в которой принадлежит гиппокампу, префронтальной коре и гиппокампально-таламическим связям (Farahani et al., 2019).

Математический аппарат, используемый при работе с графами, не ограничивается указанными выше характеристиками. К числу перспективных относят, в частности, анализ графов посредством нахождения “минимального остовного дерева” (spanning tree) – подмножества ребер графа, которое соединяет

все вершины с минимальным весом (т.е. минимальной суммой весов ребер). Это важно, например, для нахождения кратчайшего пути с единственным источником (Ion et al., 2006). В табл. 1 собраны основные метрики ГА, которые сегодня обсуждаются в научной литературе (Vecchio et al., 2017, Sporns, 2018; Dell’Italia, 2018; Фекличева и др., 2020; Faber et al., 2020; Liégeois et al., 2020).

В случае связанности между сигналами, полученными со всех точек измерения (будь то области интереса фМРТ, характеристики трактографии либо отведения ЭЭГ), получается так называемый полный граф (все вершины соединены друг с другом). Именно полная связность является формальным требованием при определении нескольких глобальных метрик графа (Hatlestad-Hall et al., 2021). Вместе с тем для расчета ряда топологических характеристик, приведенных в табл. 1, слабые связи должны быть отброшены. Для того чтобы удалить слабые или статистически незначимые взаимодействия, используются различные методы статистического анализа (Храмов и др., 2021). Следует отметить, что этот весьма важный *вопрос подбора порога* более детально проанализирован в модельных исследованиях (Bordier et al., 2017) и в работах по нейровизуализации (фМРТ, трактография) (Buchanan et al., 2020; McColgan et al., 2018). Так, согласно (McColgan et al., 2018), можно применять как минимум два метода его оценки: абсолютный и относительный порог. В качестве абсолютного порога используются нормализованные значения силы связи; чем выше абсолютный порог, тем разреженнее граф. Для определения относительного порога оцениваются соотношения сильных связей в графе; чем ниже относительный порог, тем разреженнее граф. Специальные опции для выбора абсолютного или относительного порога содержатся в ряде универсальных пакетов программ для графового анализа, как например GraphVAR (см. табл. 2).

Визуализация результатов графового анализа

На рис. 2 представлены варианты отображения результатов ГА, которые можно использовать применительно к данным, полученным разными методами исследования (фМРТ, ЭЭГ и др.). Наиболее простая и универсальная форма – это двумерный график, на котором по оси Y – значения одной из гло-

Таблица 1. Графовые метрики
Table 1. Graph metrics

Метрики	Основные определения	Ссылки
<i>Базовые метрики (Basic metrics)</i>		
<i>Степень узла</i> (Node degree)	Число связей узла с другими узлами, равно количеству соседей узла. Степени всех узлов – маркер развития и устойчивости сети. Средняя степень сети – метрика плотности или общих “затрат на проведение”	(Rubinov, Sporns, 2010)
<i>Кратчайшая длина пути</i> (Shortest path length)	Кратчайшее расстояние между узлами i и j	(Rubinov, Sporns, 2010)
<i>Число треугольников</i> (Number of triangles)	Число треугольников вокруг узла i	(Rubinov, Sporns, 2010)
<i>Метрики интеграции (Integration metrics)</i>		
<i>Характеристическая длина пути</i> (Characteristic path length)	Средняя кратчайшая длина пути для всех пар узлов в сети	(Watts, Strogatz, 1998)
<i>Глобальная эффективность</i> (Global efficiency)	Величина, обратная характеристической длине пути	(Latora, Marchiori, 2001)
<i>Метрики сегрегации (Segregation metrics)</i>		
<i>Локальный коэффициент кластеризации</i> (Local clustering coefficient)	Отношение числа связей между соседями узла к возможному числу связей между соседями; характеризует, насколько хорошо связаны между собой соседи данного узла	(Watts, Strogatz, 1998) (Onnela, 2005) (Fagiolo, 2007) (Saramaki et al., 2007)
<i>Глобальный коэффициент кластеризации</i> (Global clustering coefficient)	Значения кластеризации для всех узлов графа. Высокое значение этого показателя свидетельствует о том, что узлы плотно сгруппированы в пределах графа; низкое – что связи в графе относительно равномерно распределены среди всех узлов	
<i>Транзитивность</i> (Transitivity)	Отношение между наблюдаемым числом закрытых триплетов и их максимально возможным числом в графе. Выявляет наличие плотно соединенных сообществ (кластеров). Сети малого мира, как правило, характеризуются высокой транзитивностью	(Newman, 2003)
<i>Локальная эффективность узла</i> (Local efficiency)	Величина, обратная среднему кратчайшему пути для всех соседей данного узла	(Latora, Marchiori, 2001)
<i>Модульность</i> (Modularity)	Метрика, показывающая подразделение сети на модули. Сети с высокой модульностью обладают плотными связями между узлами внутри модулей, но разреженными – между узлами в различных модулях. Выявление модульности часто используется как способ оптимизации для определения структуры сообщества	(Newman, 2006)

Таблица 1. Окончание

Метрики	Основные определения	Ссылки
<i>Метрики центральности (Centrality metrics)</i>		
<i>Степень близости узла (Closeness centrality)</i>	Мера центральности, вычисляемая как обратная величина суммы длин кратчайших путей между узлом и всеми другими узлами графа; чем более централен узел, тем ближе он ко всем другим узлам	(Freeman, 1978), (Rubinov, Sporns, 2010)
<i>Степень посредничества (Betweenness centrality)</i>	Мера центральности в графе, основанная на кратчайших путях. Для любой пары вершин в связном графе существует по меньшей мере один кратчайший путь между вершинами, для которого минимально либо число ребер, по которым путь проходит (для невзвешенных графов), либо сумма весов этих ребер (для взвешенных графов). Степень посредничества для каждой вершины равна числу кратчайших путей через вершину. Узел с наивысшей степенью посредничества имеет больший контроль сети, поскольку больше информации проходит через него	

Таблица 2. Программы для графового анализа данных ЭЭГ и нейровизуализации
Table 2. Programs for graph analysis of EEG data and neurovisualization

Программы	Данные для анализа	Область применения
<i>Python</i>		
Python MNE	МЭГ, ЭЭГ, стереоЭЭГ, ЭКоГ, БИКС	Графовый анализ данных и нейровизуализация, с локализацией источников
Python NetworkX	МЭГ, ЭЭГ, стереоЭЭГ, ЭКоГ, БИКС	Графовый анализ данных и нейровизуализация; для локализации источников необходимы дополнительные программы (напр., Python MNE)
<i>Matlab</i>		
Brain Connectivity Toolbox	МРТ (диффузионная, структурная, функциональная), МЭГ, ЭЭГ	Графовый анализ данных, для локализации источников необходимы дополнительные программы (напр., EEGLAB)
GraphVAR (комплексный тулбокс, включающий в себя: Brain Connectivity Toolbox, Network Based Statistic, BRAPH, lassBrainNetC)	МРТ (диффузионная, структурная, функциональная), МЭГ, ЭЭГ	Графовый анализ данных, для локализации источников необходимы дополнительные программы (напр., EEGLAB)
BrainStorm	МРТ, МЭГ, ЭЭГ, БИКС, ЭКоГ, глубинные электроды	Анализ нейрофизиологических данных и нейровизуализация
BrainNetViewer	—	Нейровизуализация
Network-Based Statistic (NBS)	МРТ (диффузионная, структурная, функциональная), ЭЭГ (данные должны быть конвертированы)	Статистический анализ
Statistical Parametric Mapping (SPM)	фМРТ, ПЭТ, ЭЭГ, МЭГ	Статистический анализ
<i>Отдельная программа (распространяется свободно)</i>		
sLORETA	ЭЭГ (данные должны быть конвертированы в ascii формат)	Локализация распределенных источников

Примечание: БИКС – спектроскопия в ближней инфракрасной области. Annotation: NIRS – near-infrared spectroscopy.

бальных характеристик графового анализа — интеграции или сегрегации (средняя кратчайшая длина пути, степень посредничества и т.д.), а по оси X — параметры: например, частотный диапазон ЭЭГ (рис. 2 (а)). На рис. 2 (а) показан пример трактовки результатов расчета среднего коэффициента кластеризации. Для двух условий эксперимента (например, состояния покоя/выполнения движения, состояния покоя с открытыми/закрытыми глазами и др.) по каждому ритму ЭЭГ рассчитывается средний коэффициент кластеризации сети (среднее локальных коэффициентов кластеризации для всех узлов). Значения этого коэффициента при исследуемых состояниях сравниваются между собой. Диаграмма на рисунке дает представление о том, как изменяется связность узлов по каждому ритму в зависимости от проводимого эксперимента. Высокий средний коэффициент кластеризации сети свидетельствует о большом числе взаимосвязей между узлами в сети, тенденции к образованию групп узлов. Однако в случае подобного представления данных возможности анализа существенно обеднены отсутствием информации о топографических особенностях коннективности исследуемых состояний — наряду с глобальными метриками сегрегации и интеграции существует большой набор паттернов локальной коннективности. Метрики сегрегации могут быть основаны на подсчете треугольников, но часто включают также более сложную декомпозицию на модули (Szalkai et al., 2017).

Сочетание представленности глобальных и локальных характеристик ГА показано на рис. 2 (б). Зачастую образующиеся взаимосвязи между узлами называют анатомическими треугольниками, если речь идет о трех узлах. Если в таких треугольниках присутствуют бинаправленные связи между узлами, то их называют “мотивами” (см. рис. 2 (б)). На сегодня определение направленности связей является отдельной задачей при проведении графового анализа данных фМРТ или ЭЭГ (Sharaev et al., 2016), для этого используют уже априори известные анатомические или причинные связи. Направленность связей выявляют также посредством анализа изменений функциональной активности, которые возникают вследствие локальных пертурбаций (Rubinov, Sporns, 2010).

Если какой-либо из мотивов проявляется при анализе экспериментальных данных с большей частотой, чем остальные, то гово-

рят, что он более значим. Как правило, при определении значимости используют условие случайной нулевой гипотезы, то есть выбирается некая случайная сеть, в которой априори не может возникать мотивов. При этом для определенного узла можно рассматривать как частоту возникновения определенного мотива, так и в целом частоту возникновения любых мотивов, связанных с этим узлом. Высокая частота возникновения мотивов говорит о значимости узла при выполнении проводимого эксперимента (Onnela et al., 2005).

Вариабельность топологической организации сетей

Топология сетей может варьировать от полностью случайной до полностью упорядоченной (решетка) (рис. 3). В работе (Watts, Strogatz, 1998) исследованы некоторые динамические системы (такие как нервная система нематоды, электрическая сеть, сеть на основе данных об актерах кино) и показано, что, помимо обычного разделения на регулярные и случайные сети, можно дополнительно выделить **сети малого мира**. Они кластеризованы в большей степени, чем случайные сети, но имеют примерно такую же длину пути, как и случайные (Watts, Strogatz, 1998; Hagmann et al., 2007; Меринов, 2016; Faber et al., 2020). Сети малого мира имеют модульную структуру с плотным внутримодульным взаимодействием и оптимальное число межмодульных соединений (Gong et al., 2009; Hagmann et al., 2007).

Было обнаружено, что анатомические сети мозга кошки и макаки (Hilgetag, Kaiser 2004; Sporns, Zwi, 2004; Hilgetag et al., 2019), а также анатомические и функциональные сети мозга человека (Bassett et al., 2006; Vaessen et al., 2010) соответствуют структуре малого мира. Такая структура обеспечивает высокую эффективность локальной и глобальной передачи информации (из одной вершины сети в любую другую вершину, не смежную с ней, можно попасть за небольшое количество шагов), а также способствует параллельной обработке в иерархически организованных модулях (Bullmore, Sporns, 2009; Bassett, Bullmore, 2017). При этом важно подчеркнуть, что для коннектомов макак и человека решающее значение имеет эволюция с сохранением локальной кластеризации, в то время как для примитивных организмов достаточно сохра-

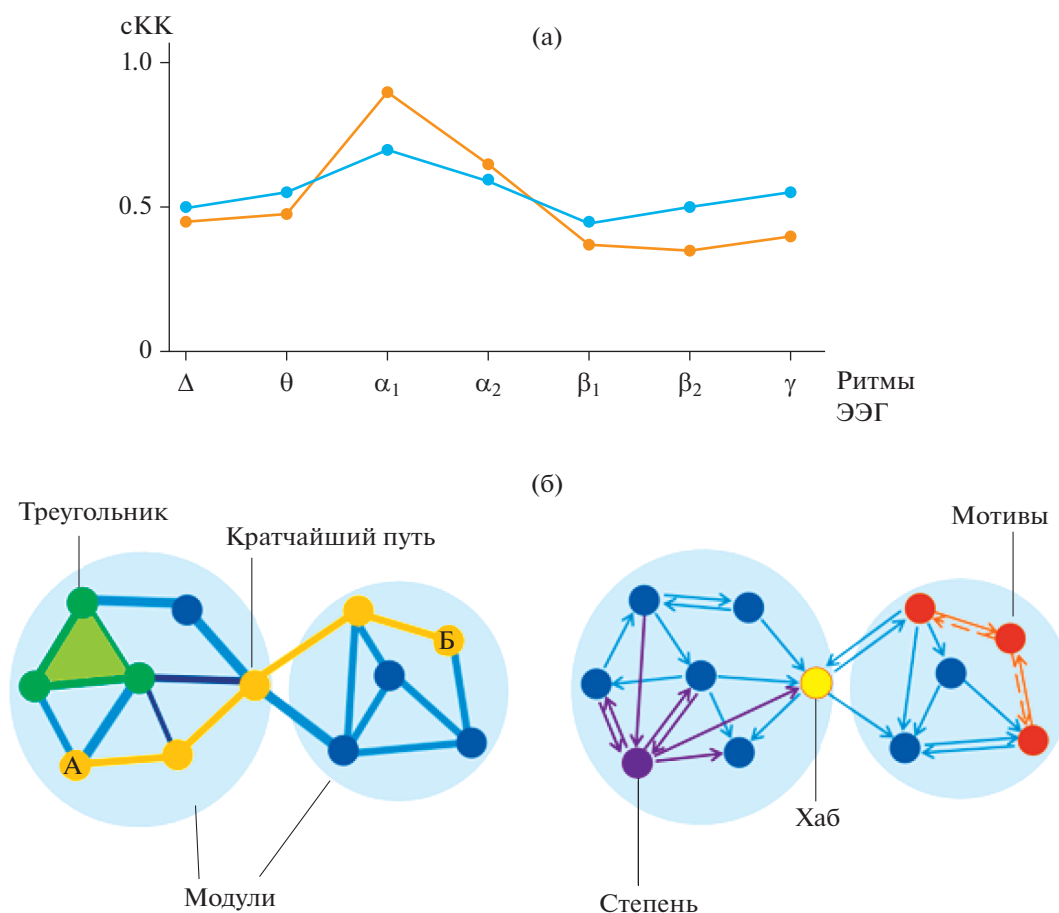


Рис. 2. Варианты отображения результатов графового анализа. (а) – на основе базовых метрик: изменения среднего коэффициента кластеризации (сКК) по диапазонам физиологических ритмов ЭЭГ в зависимости от двух вариантов эксперимента: синяя линия – вариант 1, красная – вариант 2. (б) – по сочетанию глобальных и локальных метрик: слева – модули (голубой фон), кратчайший путь между узлами А и Б (охровый), треугольник (зеленый); справа – степень узла (фиолетовый), хаб (желтый), мотивы (оранжевый, выделены сплошной (функциональный мотив) и пунктирной (анатомический мотив) линиями).

Fig. 2. Options for displaying the results of graph analysis. (a) – basic metrics: average clustering coefficient in different frequency ranges for two experiment conditions: blue line – option 1, red – option 2. (б) – global and local metrics: left – modules (blue), shortest path length between nodes A and B (ocher), triangle (green); right – degree (purple), hub (yellow), motifs (orange; indicated by solid line (functional motif) and dotted line (anatomical motif)).

нения усредненной кластеризации (Pospelov et al., 2019).

Структура малого мира была признана идеальной организационной архитектурой, что выражается в небольших затратах энергии на передачу информации и оптимальном балансе между глобальной интеграцией и локальной обработкой информации (Tan et al., 2013; Liao et al., 2017). С помощью моделей было рассчитано, что мозг организован по принципу “мир тесен”: характеризуется высоким коэффициентом кластеризации и малой средней кратчайшей длиной пути. Это соответствует варианту организации “экономичной” сети малого мира, связанной с обще-

принятыми понятиями цены и качества (Latora, Marchiori 2001; Bullmore, Sporns, 2012). Топологически кластеризованные узлы и анатомически, предположительно, должны быть расположены рядом, так как это позволяет минимизировать энергетические затраты на передачу сигналов. Подобная сеть обеспечивает более высокую скорость обработки информации и обучения (Simard et al., 2005). Сети малого мира характеризуются высоким уровнем локальной кластеризации и ограниченным числом случайных соединений на большие расстояния (Watts, Strogatz, 1998; Latora, Marchiori, 2001; Sporns, 2004, 2018). Эта организация нарушается при церебраль-

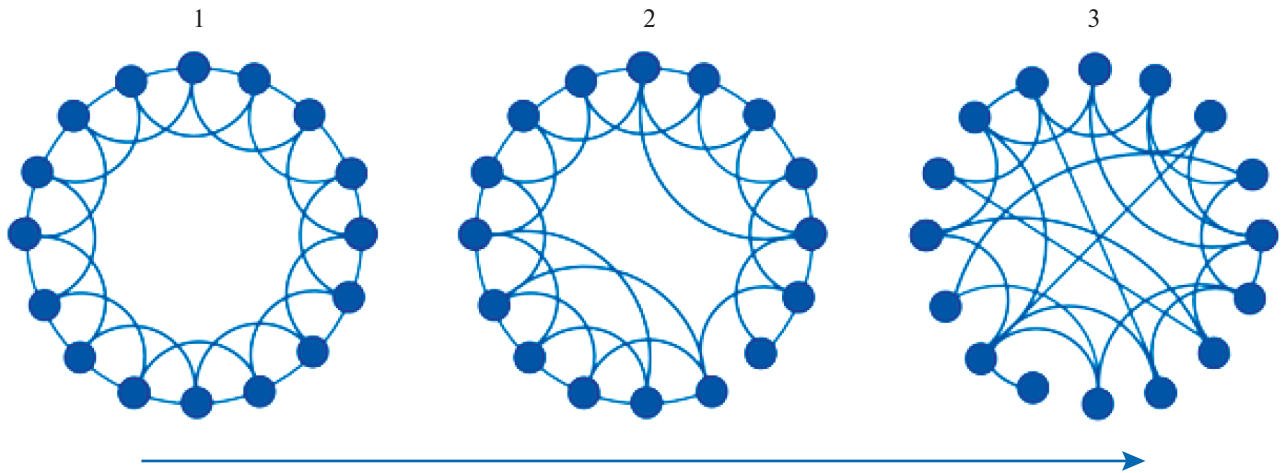


Рис. 3. Вариабельность топологической организации сетей. 1 – регулярный граф, 2 – граф “малого мира”, 3 – случайный граф. Линия со стрелкой – рост случайности графа.

Fig. 3. Variability in the topological organization of networks. 1 – regular graph, 2 – graphs with small-world properties, 3 – random graph. The line with an arrow is the increase in the randomness of the graph.

ной патологии и имеет тенденцию к восстановлению при позитивной клинической динамике.

Индекс малого мира (S) – показатель, позволяющий количественно оценить степень соответствия сетевой организации с прототипом архитектуры малого мира. Математически он представляет собой отношение между локальной связностью и глобальной интеграцией сети. Показатель малого мира обычно рассматривается как мера оптимальной эффективности конфигурации сети.

Математически S определяется как:

$$S = \frac{C/C^0}{L/L^0}, \quad (2)$$

где L – длина пути заданного графа;

C – коэффициент кластеризации заданного графа;

L^0 – длина пути случайного графа;

C^0 – коэффициент кластеризации случайного графа.

Сеть обладает свойствами “малого мира”, когда $S > 1$ (Humphries, Gurney, 2008). Чтобы оценить граф на соответствие структуре малого мира, его обычно сравнивают со структурой случайно сгенерированного графа. Случайный граф – это граф, свойства которого определяются некоторым случайным образом. Граф обладает структурой “малого мира”, если его длина пути подобна длине случайного графа: $L \geq L^0$, тогда как коэффи-

циент кластеризации намного больше, чем у случайного графа: $C \gg C^0$.

Графовый анализ в нейровизуализации

В нейронауках графовый подход первоначально был применен к анализу данных нейровизуализации (фМРТ, ПЭТ, трактография) (Friston, 1994; Hagmann et al., 2007; Gong et al., 2009; van den Heuvel, Hulshoff Pol, 2010; Wu et al., 2018). Затем метод стал успешно использоваться для анализа многоканальных записей ЭЭГ и МЭГ здоровых людей и пациентов с разными формами церебральной дисфункции (Bassett et al., 2006; Chennu et al., 2014).

Привлечение ГА способствовало выявлению различных свойств и топологических характеристик фМРТ-сетей мозга. При этом глобальная эффективность, минимальная длина пути, степень посредничества использованы как метрики функциональной интеграции, для оценки распространения информации в сети на глобальном уровне (Terrence et al., 2016), а локальная эффективность и коэффициент кластеризации – как метрики функциональной сегрегации, для оценки передачи информации на локальном уровне (Rubinov, Sporns, 2010). Установлено, что процессы сенсомоторной и когнитивной обработки в мозге могут быть как локализованы в специализированных регионах, так и распределены в крупномасштабных сетях и представлены когерентными осцилляциями. Таким образом, функциональная архитекту-

ра мозга может рассматриваться в тесной связи с этими процессами (Bassett, Sporns, 2017; Shine et al., 2019). Причем архитектура глобальных нейронных сетей в существенной степени является наследуемой (Лисичев и др., 2020)

По данным литературы, анатомическая коннективность в первых исследованиях на здоровых испытуемых изучалась с применением косвенных методов — расчета статистически значимых корреляций между показателями толщины коры, полученными с помощью структурной МРТ (He et al., 2007; Chen et al., 2008). Было показано, что анатомическая организация мозга обладает свойствами сети малого мира (низкая средняя кратчайшая длина пути, высокий глобальный коэффициент кластеризации). Кроме того, для нее характерно присутствие модулей, которые соответствовали хорошо известным из литературы функциональным сетям: языковой, исполнительной, сети памяти, визуальной и сенсомоторной (Chen et al., 2008). Сходные результаты были получены с применением диффузионно-тензорной визуализации и диффузионно-спектральной томографии (Nagmann et al., 2008, 2007; Iturria-Medina et al., 2007, 2008; Gong et al., 2009).

В ряде исследований было обнаружено, что функцию хабов-коннекторов (участков, обладающих наибольшим количеством анатомических связей с другими областями) выполняют префронтальные, париетальные и височные отделы полушарий. Рассматривая совокупность результатов, можно отметить, что выявленные хабы-коннекторы частично перекрываются (особенно в задних корковых областях) с дефолтной системой мозга и с сетями, ответственными за процессы внимания (Guye et al., 2010; Wang et al., 2010). При этом, согласно литературе, хабы-коннекторы характеризуются высоким уровнем экспрессии генов, важных для когнитивных функций (Rubinov et al., 2015) и процессов межнейронной коммуникации, таких как глутамат- и ГАМК-эргическая передача (Arnatkeviciūtė et al., 2018).

В работе с применением комбинации методов диффузионно-спектральной томографии и фМРТ вышеупомянутые задние корковые регионы, в особенности предклинье и задние поясные, обозначены как “структурное ядро” коры головного мозга (Nagmann et al., 2008). Данные области демонстрируют высокий уровень метаболической активно-

сти как в состоянии покоя, так и при предъявлении специальных заданий. Считается, что именно здесь пересекаются процессы обработки информации разных модальностей. Известно, что указанные зоны мозга поражаются при нейродегенеративных заболеваниях, например, болезни Альцгеймера (Buckner et al., 2009). Повреждение этих участков при патологических состояниях может отразиться на состоянии высших психических функций. В этой связи представляется важным исследовать как анатомические, так и функциональные особенности тех церебральных областей, которые характеризуются максимальным числом связей и оказывают наиболее существенное влияние на общую сетевую организацию.

Было выявлено, что в процессе онтогенеза топологическая организация сетей головного мозга человека изменяется по обратной U-образной траектории: на ранних стадиях развития наблюдается рост интегрированной топологии с выходом на относительное плато во взрослой жизни, но ростом более локализованной топологии в поздний период жизни (Collin, van den Heuvel, 2013). Уточняя эти данные, исследование (Stumme et al., 2020), подтверждающее общую тенденцию к ослаблению межсетевой и внутрисетевой интеграции (прежде всего для областей первичной обработки информации) в пожилом возрасте, демонстрирует возможное усиление на этом фоне взаимодействий между сетями более высокого порядка, особенно с сенсомоторной. Эти системные перестройки интерпретируются авторами как компенсаторная попытка поддержания когнитивных функций за счет интеграции механизмов контроля. В целом, результаты ГА позволяют полагать, что в эволюционном плане архитектура малого мира была развита, чтобы повысить сложность или адаптивность функций головного мозга, а также минимизировать затраты энергии (Bassett, Sporns, 2017).

Нейросетевая организация нарушается при аномалиях развития (Chen et al., 2019), при эпилепсии (Bernhardt et al., 2015), а также при различных расстройствах психики (Fornito, Bullmore, 2015; Finotelli et al., 2018). Снижение глобальной и локальной эффективности выявлено ГА фМРТ при рассеянном склерозе, что позволяет классифицировать это заболевание как синдром дисконнективности (Farahani et al., 2019).

Согласно результатам ГА фМРТ как в состоянии покоя, так и при выполнении заданий, ухудшение некоторых когнитивных функций, связанное с физиологическим (Wang et al., 2010) и патологическим (болезнь Альцгеймера) (Phillips et al., 2015; Dai et al., 2019) старением, сопряжено со снижением индекса малого мира и повышенной случайностью функциональных сетей. При этом у пациентов с болезнью Альцгеймера локализация главных нейросетевых хабов, включающих заднюю поясную кору, предклинье, нижнюю теменную долю и медиальную фронтальную кору и предположительно задействованных в прогрессировании болезни, коррелирует с расположением церебральных зон отложения бета-амилоида (Farahani et al., 2019).

Напротив, при обратном развитии патологического процесса, как, например, повышение уровня сознания, угнетенного после тяжелой черепно-мозговой травмы, по данным ГА фМРТ покоя отмечается тенденция к восстановлению нейросетевой организации с приближением по структуре к сети малого мира (Dell'Italia et al., 2018).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что более детальное изучение особенностей нейросетевых изменений при разных формах церебральной патологии позволяет расширить понимание биологических механизмов развития заболеваний (Douw et al., 2019; Demertzi et al., 2019).

Варианты графового анализа ЭЭГ

Графовый анализ ЭЭГ получает все большее распространение при исследовании особенностей сетевой организации здорового и больного мозга в последние годы. Подготовка к ГА данных ЭЭГ заключается в представлении результатов оценки биоэлектрических сигналов в виде матриц смежности, где узлами являются позиции электродов, ребрами — показатели функциональной связности (см. раздел “Этапы графового анализа”). В этом качестве могут привлекаться показатели корреляции, когерентности, вейвлет-синхронности и иные, используемые в электроэнцефалографии. Вопрос о выборе порога связности для ГА ЭЭГ освещен в литературе менее детально (Hatlestad-Hall et al., 2021) по сравнению с публикациями по нейровизуализации (см. раздел “Метрики для графового анализа”). Полагаем, что при его решении посредством статистических мето-

дов представляется целесообразным учитывать также опубликованные данные о наиболее характерных для здоровых людей показателях связности ЭЭГ (как например, Русинов и др., 1987), либо результаты собственных исследований в контрольных группах.

Методические подходы, используемые для графового анализа ЭЭГ, достаточно вариативны. Более традиционным и относительно простым представляется ГА конвексительных биопотенциалов, основанный, как и в случае гемодинамических сигналов (Liégeois et al., 2014), на вычислении матрицы их корреляций — *без первичного нахождения источников генерации* составляющих ЭЭГ. Связанный с таким подходом вопрос о механизмах распространения электрического поля в мозге как в объемном проводнике достаточно исследован теоретически и экспериментально (Егоров, Кузнецова, 1976; Nunez, Srinivazan, 2006). К настоящему времени разработаны способы подавления эффекта объемной проводимости (Храмов и др., 2021). Кроме того, получаемые с помощью данного подхода результаты подтверждаются опытом электроэнцефалографии, прежде всего методами локализации источников (Гнездицкий, 2004; Pascual-Marqui et al., 2021).

К числу распространенных программных пакетов (toolbox), используемых для указанной модификации ГА ЭЭГ, относится BrainNet Viewer (Xia et al., 2013). Причем возможно проведение расчета графовых показателей по формулам на базе одного программного пакета, а выведение их в виде графиков — на базе другого. Так, на рис. 4 представлен пример визуализации ГА-показателей корреляции биопотенциалов при монополярной 18-канальной записи ЭЭГ здорового испытуемого в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Первоначально в среде MatLab рассчитывалась матрица коэффициентов корреляции Пирсона (ребра графа). Полученные результаты визуализировались в программном обеспечении BrainNetViewer. При этом возможно отображение как силы взаимодействия (рис. 4 (в)), так и активности отдельных узлов графа (рис. 4 (г)). На рис. 4 (а) и 4 (б) приведены примеры возможного отображения результатов в различных проекциях.

Посредством такого подхода к оценке ЭЭГ была показана онтогенетическая динамика организации сетей малого мира мозга человека (Tóth et al., 2017), включая переход от слу-

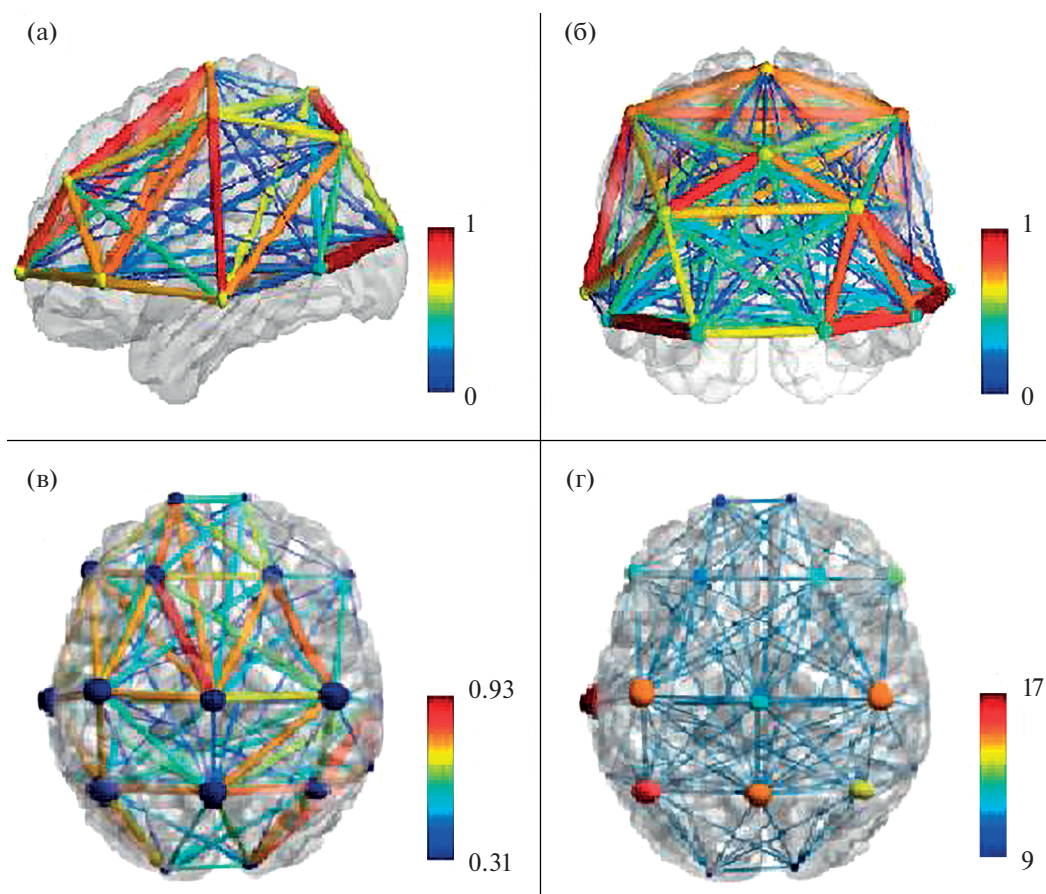


Рис. 4. Примеры визуализации показателей корреляции ЭЭГ в программном пакете BrainNetViewer (данные В.А. Бордюг). (а) и (б) – схема возможного отображения поверхности, ребер и узлов графа: в сагиттальной (а) и фронтальной (б) проекциях. (в) и (г) – данные ГА ЭЭГ здорового испытуемого 23 лет в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в аксиальной проекции; (в) – ребра графа – уровень корреляции биопотенциалов между отведениями ЭЭГ, обозначенный цветовой шкалой справа; узлы графа – отведения ЭЭГ; (г) – ребра графа – уровень корреляции биопотенциалов между отведениями; узлы графа – степень узла (число связей с другими узлами), обозначенная цветовой шкалой справа.

Fig. 4. Examples of visualization of EEG correlation coefficients in BrainNetViewer (data of V.A. Bordiug). (a) and (б) – scheme of possible visualization of graph surface, nodes, and edges: in sagittal (a) and frontal (б) projections. (в) and (г) – data of GA EEG for healthy subject (man, age – 23), quiet wakefulness with eyes closed in axial projection; (в) graph edges – correlation coefficient between EEG channels, indicated by colorscale on the right; graph nodes – EEG channels; (г) graph edges – correlation coefficient between EEG channels; graph nodes – node degree (number of its links), indicated by colorscale on the right.

чайных к более организованным функциональным сетям малого мира при нормальном созревании мозга (Voersma et al., 2011).

ГА корковых биопотенциалов способствует исследованию взаимосвязи когнитивной активности и функциональной коннективности, сочетая анализ показателей глобальной нейрональной динамики и частотных характеристик отдельных церебральных регионов. Так, у здоровых взрослых испытуемых параметры кластеризации дельта-, тета- и гамма-диапазонов ГА МЭГ в состоянии покоя коррелируют с когнитивными показате-

лями их тестирования. Отмеченная при этом меньшая кластеризация и более короткая длина пути в дельта-диапазоне у женщин указывает, по мнению авторов, на большую эффективность рабочей нейросетевой архитектуры женского мозга (Douw et al., 2011). В обзоре (Фекличева и др., 2020) приводятся данные о наличии положительной корреляции коэффициента кластеризации и числа ребер графа ЭЭГ покоя, но значимо отрицательной – для длины пути с уровнем невербального интеллекта.

При выполнении задания с вовлечением рабочей памяти ГА ЭЭГ здоровых лиц выявил соответствие структуре малого мира показателей в альфа-, бета- и гамма-диапазонах (Micheloyannis et al., 2006). Кроме того, во время решения подобных задач значимо увеличивалась глобальная эффективность в тета-диапазоне и снижался коэффициент кластеризации в альфа. Отмечены определенные пространственные изменения коэффициента центральности тета-ритма: его снижение в левых средней лобной, нижней затылочной и язычной извилинах при увеличении в правой и левой прецентральных извилинах (Dai et al., 2017).

Определены нарушения (отличия от нормы) графовых показателей ЭЭГ, характерные для некоторых форм церебральной патологии: мигрень (Cao et al., 2016), шизофрения (Micheloyannis et al., 2006; Olejarczyk, Jernajczyk, 2017), аутизм (Zeng et al., 2017). Например, у пациентов с шизофренией наибольшие изменения параметров ГА по сравнению со здоровыми людьми выявлены для альфа-диапазона ЭЭГ: снижение силы связанности, уменьшение коэффициентов кластеризации и длины пути. Это сопровождается редукцией количества потоков в лобных корковых областях наряду с их увеличением от лобных отделов полушарий к затылочным (Olejarczyk, Jernajczyk, 2017). Последнее согласуется с гипотезой (Micheloyannis, 2018) о гипоперфронности при шизофрении, которая может быть обусловлена в том числе и нарушениями лобно-таламического взаимодействия (Finotelli et al., 2019).

ГА ЭЭГ детей с аутизмом (в возрасте 8–13 лет), проведенный (Zeng et al., 2017), показал значительное ослабление глобальных церебральных связей тета- и альфа-активности по сравнению с нормально развитыми детьми. У аутистов обнаружено уменьшение длины пути вместе с выраженным снижением коэффициента кластеризации в альфа-диапазоне, что указывало на нарушение архитектуры малого мира (снижение его индекса) и повышение случайности функциональных сетей. По мнению авторов, обнаруженные нейросетевые нарушения могут служить биомаркерами при диагностике данной патологии.

Выявлен ряд особенностей пространственной организации ритмов ЭЭГ при разном уровне патологического угнетения сознания (Chennu et al., 2014). Отмечена инфор-

мативность оценки нейросетей ЭЭГ при прогнозировании его восстановления (Chennu et al., 2017; Carrasco-Gómez et al., 2021). Так, в работе (Chennu et al., 2017) показано, что сетевая метрика, индексирующая наличие плотно связанных между собой центральных узлов с высоким коэффициентом участия лобных и теменных корковых областей, касающаяся прежде всего характеристик ГА альфа-диапазона, распознавала текущий уровень сознания, угнетенного после черепно-мозговой травмы, и перспективы его восстановления с точностью, сравнимой с экспертной оценкой на основе позитронно-эмиссионной томографии.

В ряде публикаций по ГА ЭЭГ эффективно используется показатель “минимальное остовное дерево”. Его применение в онтогенетических исследованиях позволило выявить выраженные изменения функциональной коннективности мозга ребенка в возрасте около 7 лет (Boersma et al., 2013). ГА отдельных ритмов ЭЭГ способствовал выявлению возможных индивидуальных специфических реакций мозга на различные варианты лечения (Crope et al., 2016). В качестве перспективного направления применения “минимальных остовных деревьев” является определение эмоциональных состояний. В недавних работах (Cao et al., 2020; Farashi, 2020) точность их верификации по данным ЭЭГ превышала 80%.

Другим активно развиваемым методическим направлением является графовый анализ сигналов ЭЭГ, основанный на предварительной **локализации источников исследуемых биоэнергетических потенциалов**. Было показано, что функциональные сети, вычисляемые по данным конвексимальной ЭЭГ и от рассчитанных источников ее генерации, все же не идентичны (Peraza et al., 2012). Это может быть обусловлено искажением конвексимальных сигналов нейронного происхождения свойствами проводящих сред, а также их смешением с немозговыми физиологическими сигналами (КГР, ЭКГ, дыхательные волны и др.).

Расчет локализации нейронных источников электрической активности по измерению потенциалов со скальпа называется “обратной задачей ЭЭГ” (Гутман, 1980; Nunez, 1981; Гнездицкий, 2004; Awan et al., 2019). Наиболее корректно решение обратной задачи сводится к тому, чтобы по распределению конвексимальных электрических потенциалов, измеренных одновременно в нескольких точ-

ках с известными координатами, установить источники генерации, их мощность, ориентацию и месторасположение в объеме головного мозга. Одной из модификаций данного подхода является анализ распределенных источников, согласно которому признается, что все источники биопотенциалов одновременно активны в той или иной степени. Наиболее популярными моделями распределенных источников, используемыми в настоящее время при анализе ЭЭГ, являются модификации метода взвешенной минимальной нормы (WMN) (Jatoi, Kamel, 2017; Michel, Brunet, 2019).

Данный подход активно разрабатывается и используется в исследованиях, руководимых Р.М. Rossini (Vecchio, Miraglia, Rossini, 2017; Vecchio et al., 2017; Hatlestad-Hall et al., 2021). Наиболее поздняя разновидность реализованной на его основе программы – sLORETA (стандартизованная электромагнитная томография мозга низкого разрешения) основана на допущении, что регистрируемая на поверхности головы активность генерируется большими популяциями близко расположенных нейронов (Pascual-Marqui et al., 2002, 2011, 2021). Программа находится в свободном доступе и не требует установки MatLab. Алгоритм позволяет по распределению потенциалов на поверхности головы математически рассчитать локализацию источников электрической активности в объеме головного мозга с последующей визуализацией. Для этого в программе используется трехслойная сферическая модель головы, соотношенная с оцифрованным атласом Talairah and Tournoux (1998, Brain Imaging centre, Montreal Neurological Institute). В sLORETA пространство ограничено серым веществом и областью гиппокампа, где предположительно сгруппированы основные активные источники.

Активность источников усредняется в пределах выбранных исследователем областей интереса (ROI, regions of interest) или в пределах областей Бродмана. Далее рассчитываются функциональные связи между этими областями (в виде матрицы значений размером N на N , где N – область мозга). Полученные значения коннективности можно использовать для последующей визуализации сети как графа с использованием дополнительных приложений или скриптов.

К числу вариантов представления результатов пространственного анализа ЭЭГ в программе sLORETA относится отображение ло-

кализации внутримозговых источников биоэлектрической активности (рис. 5 (а)), а также топографических особенностей функциональной коннективности отдельных корковых зон (выступающих в качестве вершин графа) по числу устанавливаемых связей (рис. 5 (б)).

Описываемый подход был успешно использован для поиска ЭЭГ-маркеров болезни Альцгеймера (Vecchio, Miraglia, Rossini, 2017; Franciotti et al., 2019; Babiloni et al., 2020), для выявления различий между физиологическими и патологическими признаками старения головного мозга (Knyazev et al., 2015; Miraglia et al., 2016), для обнаружения глобальных и локальных нейросетевых нарушений, характерных для пациентов с фокальной эпилепсией (Hatlestad-Hall et al., 2021), определения нарушений коннективности ЭЭГ, специфичных для разных форм угнетения сознания при церебральной патологии (Cacciola et al., 2019).

На базе программы sLORETA доступны разные алгоритмы вычисления коннективности – с их возможной дальнейшей модификацией. В частности, Bosch-Bayard с соавт. был предложен расчет так называемой эффективной (направленной) когерентности (iCoh) с последующим результативным привлечением этого показателя для анализа особенностей сетевой организации ЭЭГ в норме (при закрытых и открытых глазах) и при церебральной дисфункции (дислексия) (Pascual-Marqui et al., 2014; Bosch-Bayard et al., 2020). Данные из sLORETA могут быть экспортированы и использованы в работе с другими специализированными приложениями, включая различные методы моделирования.

Следует отметить, что возможность предварительной локализации источников исследуемых биопотенциалов с последующей оценкой функциональных связей между ними или иными заданными областями интереса реализованы и в других современных программных приложениях: BESA, Brainstorm, OpenMEEG и т.д. Полученные показатели коннективности могут быть использованы для дальнейшего графового анализа. В этом контексте приведенные выше примеры ГА ЭЭГ на базе sLORETA лишь иллюстрируют возможности подобного подхода.

В табл. 2 приводятся наиболее распространенные пакеты программ, используемые для графового анализа данных ЭЭГ (с локализа-

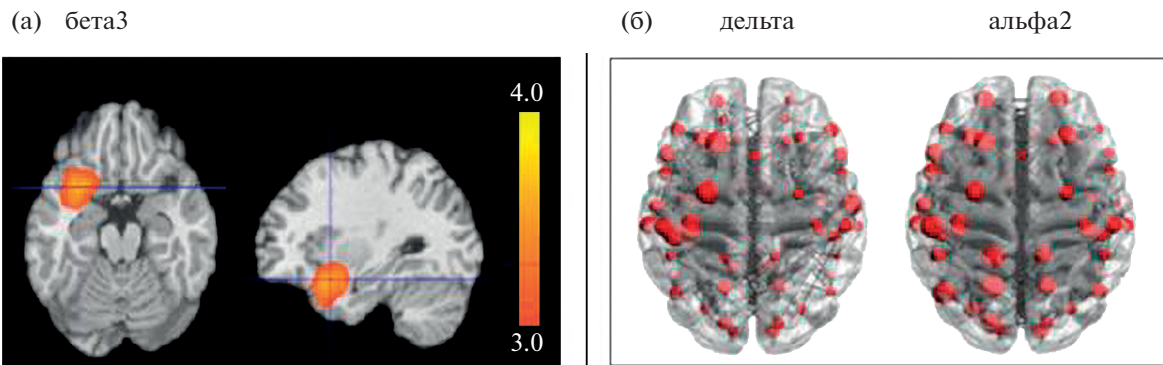


Рис. 5. Примеры визуализации результатов графового анализа ЭЭГ с предварительной локализацией источников активности. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа (данные Е.А. Прошиной). (а) – плотность тока источников бета3 активности. (б) – связи ЭЭГ в дельта и альфа-2 диапазонах, преобладающие у здоровых испытуемых с генотипом LL относительно SL + SS полиморфизмом гена SLC6A4 (красные окружности символизируют центроид ROI (т.е. области Бродмана), размер окружностей пропорционален значению степени, т.е. количеству связей этой области; изображение получено на основе визуализации данных sLORETA в приложении BrainNetViewer).

Fig. 5. Visualization examples of EEG data graph analysis with preliminary source localization. Results of two-way ANOVA test (data of E.A. Proshina). (a) – current density of sources of beta3 activity. (b) – EEG connections in the delta and alpha-2 ranges, which predominate in healthy subjects with the LL genotype relative to the SL + SS polymorphism of the SLC6A4 gene (red circles symbolize the ROI centroid (i.e. Brodmann's area), the size of the circles is proportional to the degree value, i.e. the number of connections in this area; image derived from sLORETA data visualization in BrainNetViewer).

цией и без локализации источников), а также методов нейровизуализации.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время методы математического анализа ЭЭГ, реализованные в различных специализированных программно-аппаратных комплексах, а также в международных свободно распространяемых библиотеках программ, широко используются как в научных исследованиях, так и в медицинской практике. При обработке биоэлектрических сигналов значительное внимание уделяется оценке их пространственной синхронизации, или, иными словами, функциональной коннективности (на основе корреляционного и когерентного анализа, фазовой синхронизации и др. методов). Информативность такого подхода обоснована многолетними фундаментально-научными и клиническими исследованиями (Ливанов, 1972; Гриндель, 1980; Русинов, 1987; Свидерская, 2008; Fries, 2015; Черний и др., 2016; Мачинская и др., 2016; Lee et al., 2017; Изнак и др., 2018; Vabiloni et al., 2020). Вместе с тем представление результатов подобных исследований (в цифровом или графическом виде) зачастую носит формальный характер: выводятся все оцениваемые показатели коннективности (фон-реакция, нор-

ма-патология и т.п.), удовлетворяющие заданным статистическим критериям. При этом их трактовка, касающаяся оценки соотношения общемозговых и более локальных изменений коннективности, выявления одного или нескольких фокусов активности и степени их взаимозависимости, носит в значительной степени субъективный характер. При расчетах межрегиональных связей получается множество показателей, из которых трудно понять причинно-следственные отношения, выделить совокупности более и менее сгруппированных и соподчиненных церебральных областей (нейросетей).

Анализ литературы, представленной в том числе и в настоящем обзоре, свидетельствует о перспективности ГА, привлекаемого для исследования функциональной активности церебральных областей и связей между ними, для изучения нейросетевой организации головного мозга в норме и при патологии. Теория графов, применяемая в отношении нейронаук, позволяет рассматривать головной мозг как сложную сеть или граф, состоящий из набора вершин и связей между ними. Подобный подход дает возможность выделить основные компоненты сети и рассчитать ряд показателей, описывающих их свойства, а также определить, какие вершины являются центральными (Ушаков, Величковский,

2015; Меринов, 2016; Faber et al., 2020). Для этого могут привлекаться характеристики как анатомических, так и функциональных связей (Friston, 1994; Rubinov, Sporns, 2010; Demertzi et al., 2019; Suárez et al., 2020), основанные на данных методов нейровизуализации (МР-трактография, фМРТ, ПЭТ), электрофизиологии (ЭЭГ, ВП) и МЭГ.

К числу преимуществ ГА относится возможность количественного сопоставления процессов глобальной интеграции (способности быстрого объединения специализированной информации из распределенных областей мозга) и сегрегации (формирования внутри сети сообществ или модулей), происходящих в головном мозге. С помощью данного подхода реально получение информации о функциональной архитектуре сетей мозга, такой как архитектура “малого мира”, а также изучение и моделирование работы нейронных сетей, обуславливающих реализацию определенных когнитивных процессов (как, например, рабочей памяти) (Ioannou, 2014). В табл. 1 настоящего обзора приведен ряд показателей ГА, наиболее часто применяемых в междисциплинарных исследованиях.

Следует отметить, что в электроэнцефалографии вопрос о наличии глобальной и локальной синхронизации биопотенциалов головного мозга и их корково-подкорковой регуляции активно разрабатывался в отечественных научных школах: в экспериментальных исследованиях (Ливанов, 1972), а также в клинических наблюдениях с верифицированной очаговой церебральной патологией (Болдырева и др., 2000). Представления о наличии глобальных и локальных нейронных сетей и их структурно-функциональном обеспечении (Dehaene et al., 2006, 2011) получили широкое распространение с развитием методов нейровизуализации (Meier et al., 2016; Abeyasinghe et al., 2018; Liégeois et al., 2020). Они эффективно используются при исследовании широкого спектра психических и когнитивных процессов (Lin et al., 2014; Lord et al., 2017; Адамович, 2020). ГА рассматривается в качестве адекватного методического подхода и в экспериментальных, и в клинических полидисциплинарных работах данного направления.

К настоящему времени графовый анализ ЭЭГ, применяемый в двух модификациях (без и с локализацией источников генерации биопотенциалов), уже хорошо зарекомендовал себя в различных нейробиологических и

клинических задачах. Так, он был успешно использован для поиска ЭЭГ-маркеров болезни Альцгеймера (Zeng et al., 2017; Franciotti et al., 2019; Babiloni et al., 2020; Požar et al., 2020), выявления различий между физиологическими и патологическими признаками старения головного мозга (Knyazev et al., 2015; Miraglia et al., 2016), для обнаружения глобальных и локальных нейросетевых нарушений, характерных для пациентов с фокальной эпилепсией (Hatlestad-Hall et al., 2020), топологических перестроек сети “малого мира” при изменении когнитивных состояний, в онтогенезе (Voersma et al., 2011; Braun et al., 2015; Tóth et al., 2017), при различных неврологических (Fornito et al., 2015) и посттравматических (Farahani et al., 2019) расстройствах, для определения нарушений коннективности ЭЭГ, специфичных по топографии для разных форм патологического угнетения сознания (Cacciola et al., 2019; Carrasco-Gómez et al., 2021). Важно подчеркнуть, что, несмотря на то, что реконструкция нейронных сетей на уровне скальповых отведений ЭЭГ и источников их генерации основывается на отличающихся исходных предположениях, выводы, сделанные по результатам исследований на сходных или идентичных объектах, не противоречат, а лишь дополняют информацию относительно организации функциональных сетей в норме и при разных формах церебральной патологии.

Одним из последних масштабных зарубежных проектов мультимодального анализа коннективности головного мозга с применением графового анализа является Human Connectome Project (Szalkai et al., 2017).

Современные исследователи используют для ГА целый ряд пакетов программ. Некоторые из них представлены в табл. 2 настоящего обзора. При этом освоение пакетов программ Matlab не требует специальных навыков в области программирования. Как правило, для анализа используется линейка toolbox – непосредственно для графового анализа (GraphVar, Brain Connectivity Toolbox и др.) и для визуализации данных (BrainNet Viewer, Connectome Viewer и др.). Для специалистов, обладающих навыками в области программирования, возможно использование пакетов программ на Python (Python NetworkX – для графового анализа, Python MNE – для комплексного анализа нейрофизиологических данных). Во всех вышеперечисленных (табл. 2) toolbox для графового анализа имеется воз-

возможность расчета как локальных, так и глобальных метрик сегрегации и интеграции (табл. 1 с метриками).

Математический потенциал графового анализа далеко не исчерпан. Сегодня на практике используется относительно небольшая часть его возможностей. В этой связи есть надежда, что по мере практической адаптации данного подхода будет уточняться информативность уже используемых показателей и расширяться их спектр — для совершенствования не только описания текущего состояния исследуемой системы, но и прогнозирования ее динамики. Кроме того, возможны комбинации ГА с другими методами обработки и визуализации больших объемов данных, в том числе основанными на современных методах машинного обучения, которые могут оказаться перспективными при решении задач прогнозирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Графовый анализ является одним из перспективных методов анализа данных в нейронауках, позволяющим изучать глобальные и локальные характеристики сетей мозга, исследовать особенности передачи информации в нейросетях (поиск активно работающих кластеров, ключевых узлов сети), исследовать динамику изменений коннективности. Данный метод анализа хорошо зарекомендовал себя в работе с различными типами нейрофизиологических данных (ЭЭГ, фМРТ и др.) для решения широкого спектра медицинских задач — диагностических и исследовательских. Современные пакеты программ предоставляют возможность наглядно визуализировать и картировать результаты ГА, представить динамику изменения графовых показателей в виде диаграмм и таблиц, особенности динамической работы нейросетей в виде “графовых карт” головного мозга, что существенно облегчает интерпретацию полученных результатов.

Развитие нейровизуализационных техник в совокупности с новыми методами математической обработки данных ЭЭГ повышает возможности изучения процессов системной нейронной организации, лежащих в основе человеческого сознания, внимания, памяти, принятия решения, а также механизмов их нарушения вследствие травм головного мозга различного генеза. Исследования в данной области в перспективе открывают возможно-

сти для разработки новых методов диагностики и лечения.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований по темам № АААА-А17-117092040004-0 и № АААА-А21-121011990039-2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адамович Т.В.* Интеграция и сегрегация в функциональных сетях головного мозга. Теор. и эксперимент. психол. 2020. 13(3): 1–25.
- Анохин К.В.* Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2021. 71(1): 39–71.
<https://doi.org/10.31857/S0044467721010032>
- Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Добронравова И.С.* Роль регуляторных структур в формировании ЭЭГ человека”. Физ. чел. 2000. 26(5): 19–34.
- Гнездицкий В.В.* Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. М: Медпрессинформ. 2004. 624 с.
- Гриндель О.М.* Оптимальный уровень когерентности ЭЭГ и его значение в оценке функционального состояния мозга человека. ЖВНД им. И.П. Павлова. 1980. 30(1): 62–70.
- Гриндель О.М., Сазонова О.Б.* Введение в клиническую ЭЭГ. Нейрофизиологические исследования в клинике. М.: Антидор. 2001. С. 13–16.
- Гутман А.М.* Биофизика внеклеточных токов мозга. М: Наука. 1980. 184 с.
- Егоров Ю.В., Кузнецова Г.Д.* Мозг как объемный проводник. АН СССР. Ин-т высш. нервн. деят. и нейрофиз. М: Наука. 1976. 128 с.
- Жаворонкова Л.А.* Межполушарная асимметрия мозга человека (правши-левши). 3-е изд., доп. М.: Юрайт. 2019. 217 с.
- Иванов Л.Б.* Прикладная компьютерная электроэнцефалография. М: МБН. 2004. 352 с.
- Изюк А.Ф., Изюк Е.В., Мельникова Т.С.* Параметры когерентности ЭЭГ как отражение нейропластичности мозга при психической патологии (обзор литературы). Психиатрия. 2018. 78(2): 127–137.
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2018-78-127-137>
- Ливанов М.Н.* Пространственная организация процессов головного мозга. М: Наука. 1972. 181 с.
- Лисачева П.Д., Мельников М.Е., Штарк М.Б.* Генетические аспекты фМРТ исследований головного мозга. Успехи физиол. наук. 2020. 51(1): 58–71.
<https://doi.org/10.31857/S0301179820010075>

- Мартынова О.В., Сушинская-Тетерева А.О., Балаев В.В., Иваницкий А.М.* Корреляция функциональной связанности областей мозга, активных в состоянии покоя, с поведенческими и психологическими показателями. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2016. 66(5): 541–555.
<https://doi.org/10.7868/S0044467716050063>
- Мачинская Р.И., Розовская Р.И., Курганский А.В., Печенкова Е.В.* Кортиковое функциональное взаимодействие при удержании эмоционально окрашенных изображений в рабочей памяти. Анализ когерентности тета-ритма ЭЭГ в пространстве источников. Физиол. чел. 2016. 42(3): 56–73.
<https://doi.org/10.7868/S0131164616020120>
- Меринов А.А., Кочкаров А.А.* Анализ сетевой структуры коннектомов человеческого мозга и их классификация. Современ. наука. 2016. 3: 9–16.
- Пономарев В.А.* Скрытые источники электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов и их значение: дис. ИФ им. И.П. Павлова РАН. 2016. 676 с.
- Русинов В.С., Гриндель О.М., Болдырева Г.Н., Вакар Е.М.* Биопотенциалы мозга человека. М: Медицина. 1987. 254 с.
- Русинов В.С.* Доминанта. М: Медицина. Акад. мед. наук СССР. 1969. 231 с.
- Свидерская Н.Е.* Пространственная организация электроэнцефалограммы. М.: Издательство ВГМА. 2008. 573 с.
- Ушаков В.Л., Величковский Б.М.* Визуализация крупномасштабных сетей головного мозга. Наука и инновации. 2015. 12(154): 22–25.
- Фекличева И.В., Чипеева Н.А., Захаров И.М., Исмагуллина В.И., Масленникова Е.П., Табуева А.О., Солдатова Е.Л., Малых С.Б.* Взаимосвязь интеллекта и функциональной связанности мозга в состоянии покоя. Теор. и эксперимент. психология. 2020. 13(30): 65–80.
- Харари Ф.* Теория графов. М.: Мир. 1973. 304 с.
- Храмов А.Е., Фролов Н.С., Максименко В.А., Куркин С.А., Казанцев В.Б.* Функциональные сети головного мозга: от восстановления связей до динамической интеграции. Успехи физических наук. 2021. 191(6): 614–650.
<https://doi.org/10.3367/UFNr.2020.06.038807>
- Черный В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черный Т.В.* Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности, особенностей перестройки межцентральных отношений мозга у пациентов с тяжелой ЧМТ. Межд. невролог. журнал. 2016. 5(83): 41–54.
<https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.83.2016.78470>
- Шарова Е.В.* Асимметрия когерентности ЭЭГ при посткоматозных бессознательных состояниях после тяжелой черепно-мозговой травмы. Функциональная межполушарная асимметрия (хрестоматия) (ред. Боголепова Н.Н., Фокина В.Ф.). М.: Научный мир. 2004. С. 578–585.
- Шарова Е.В.* Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга. Нейронауки: теор. и клин. асп. (Украина). 2009. 5(1–2): 49–58.
- Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., Погосян А.А.* О роли различных зон коры и их связей в формировании пространственной упорядоченности поля биопотенциалов мозга в постнатальном онтогенезе. Физиол. чел. 1997. 23(2): 12–24.
- Abeyasinghe P.M., Ribeiro de Paula D., Khajehabdollahi S., Valluri S.R., Adrian M., Owen A.M., Soddu A.* Role of Dimensionality in Predicting the Spontaneous Behavior of the Brain Using the Classical Ising Model and the Ising Model Implemented on a Structural Connectome. Brain Conect. 2018. 8(7): 444–455.
<https://doi.org/10.1089/brain.2017.0516>
- Arnatkeviciūtė A., Fulcher B.D., Pockock R., Fornito A.* Hub connectivity, neuronal diversity, and gene expression in the *Caenorhabditis elegans* connectome. PLoS Comput. Biol. 2018. 14(2): 1–32.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005989>
- Avena-Koenigsberger A., Misic B., Sporns O.* Communication dynamics in complex brain networks. Nat. Rev. Neurosci. 2018. 19(1): 17–33.
- Awan F.G., Saleem O., Kiran A.* Recent trends and advances in solving the inverse problem for EEG source localization. Inverse Probl. Sci. Eng. 2019. 27(11): 1521–1536.
- Babiloni C., Blinowska K., Bonanni L., Cichocki A., De Haan W., Claudio del Percio Dubois B., Escudero J., Fernández A., Frisoni G., Guntekin B. Hajos M., Hampel H., Ifeachor E., Kilborn K., Kumar S., Johnsen K., Johannsson M., Jeong J., LeBeau F., Lizio R., Lopes da Silva F., Maestú F., McGeown W.J., McKeith I., Moretti D.V., Nobili F., Olichney J., Onofrij M., Palop J.J., Rowan M., Stocchi F., Struzik Z.M., Tanila H., Teipel S., Taylor J.P., Weiergräber M., Yener G., Young-Pearse T., Drinkenburg W.H., Randall F.* What Electrophysiology Tells Us About Alzheimer's Disease: A Window into the Synchronization and Connectivity of Brain Neurons. Neurobiol. Aging. 2020. 85: 58–73.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>
- Bassett D.S., Meyer-Lindenberg A., Achard S., Duke T., Bullmore E.* Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. 103(51): 19518–19523.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0606005103>
- Bassett D.S., Sporns O.* Network neuroscience. Nat. Neurosci. 2017. 20(3): 353–364.

- Bassett D.S., Bullmore E.T.* Small-world brain networks revisited. *The Neuroscientist*. 2017. 23(5): 499–516.
<https://doi.org/10.1177/1073858416667720>
- Bernhardt B.C., Bonilha L., Gross D.W.* Network analysis for a network disorder: the emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2015. 50: 162–170.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.005>
- Boersma M., Smit D.J.A., de Bie H.M.A., Van Baa G.C.M., Boomsma D.I., de Geus E.J.C., Delemarre-van de Waa H.A., Stam C.J.* Network analysis of resting state EEG in the developing young brain: structure comes with maturation. *Hum. Brain Mapp.* 2011. 32(3): 413–425.
<https://doi.org/10.1002/hbm.21030>
- Boersma M., Smit D.J.A., Boomsma D.I., De Geus E.J.C., Delemarre-van de Waal H.A., Stam C.J.* Growing trees in child brains: graph theoretical analysis of electroencephalography-derived minimum spanning tree in 5- and 7-year-old children reflects brain maturation. *Brain connectivity*. 2013. 3(1): 50–60.
<https://doi.org/10.1089/brain.2012.0106>
- Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova E.V., Dobronravova I.S.* Electroencephalographic intercentral interaction as a reflection of normal and pathological human brain activity. *Span. J. Psychol.* 2007. 10(1): 169–179.
<https://doi.org/10.1017/s1138741600006430>
- Bordier C., Nicolini C., Bifone A.* Graph analysis and modularity of brain functional connectivity networks: searching for the optimal threshold. *Front. Neurosci.* 2017. 11: 1–9.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.0041>
- Bornholdt S., Schuster H.G. (eds.)* Handbook of graphs and networks: from the genome to the Internet. Weinheim: Wiley-VCH. 2003. 416 p.
<https://doi.org/10.1002/3527602755>
- Bosch-Bayard J., Girini K., Biscay R.J., Valdes-Sosa P., Evans A.C., Chiarenza G.A.* Resting EEG effective connectivity at the sources in developmental dysphonetic dyslexia. Differences with non-specific reading delay. *Int. J. Psychophysiol.* 2020. 153: 135–147.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.04.021>
- Buchanan C.R., Bastin M.E., Ritchie S.J., Liewald D.C., Madole J.W., Tucker-Drob E.M., Deary I.J., Cox S.R.* The effect of network thresholding and weighting on structural brain networks in the UK Biobank. *NeuroImage*. 2020. 211: 1–14.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116443>
- Buckner R.L., Sepulcre J., Talukdar T., Krienen F.M., Liu H., Hedden T., Johnson K.A.* Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease. *J. Neurosci.* 2009. 29(6): 1860–1873.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.5062-08.2009>
- Bullmore E., Sporns O.* Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10(3): 186–198.
<https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Bullmore E., Sporns O.* The economy of brain network organization. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. 13(5): 336–349.
<https://doi.org/10.1038/nrn3214>
- Cacciola A., Naro A., Milardi D., Bramanti A., Malatacca L., Spitaleri M., Leo A., Muscoloni A., Cannistraci C.V., Bramanti P., Calabrò R.S., Anastasi G.P.* Functional brain network topology discriminates between patients with minimally conscious state and unresponsive wakefulness syndrome. *Int. J. Clin. Med.* 2019. 8(3): 1–22.
<https://doi.org/10.3390/jcm8030306>
- Cao Z., Lin C.T., Chuang C.H., Lai K.L., Yang A.C., Fuh J.L., Wang S.J.* Resting-state EEG power and coherence vary between migraine phases. *J. Headache Pain*. 2016. 17(1): 1–9.
<https://doi.org/10.1186/s10194-016-0697-7>
- Cao R., Hao Y., Wang X., Gao Y., Shi H., Huo S., Wang B., Guo H., Xiang J.* EEG Functional Connectivity Underlying Emotional Valence and Arousal Using Minimum Spanning Trees. *Front. Neurosci.* 2020. 14: 1–12.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00355> BI BTEX
- Carrasco-Gómez M., Keijzer H.M., Ruijter B.J., Bruña R., Tjepkema-Cloostermans M.C., Hofmeijer J., van Putten M.J.* EEG functional connectivity contributes to outcome prediction of postanoxic coma. *Clin Neurophysiol.* 2021. 132: 1312–1320.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.02.011>
- Chen Z.J., He Y., Rosa-Neto P., Germann J., Evans C.* Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cereb. Cortex*. 2008. 18(10): 2374–2381.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhn003>
- Chen Y., Huang X., Wu M., Li K., Hu X., Jiang P., Chen L., He N., Dai J., Wang S., He M., Guo L., Sweeney J.A., Gong Q.* Disrupted brain functional networks in drug-naive children with attention deficit hyperactivity disorder assessed using graph theory analysis. *Hum Brain Mapp.* 2019. 40(17): 4877–4887.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24743>
- Chennu S., Finoia P., Kamau E., Allanson J., Williams G.B., Monti M.M., Noreika V., Arnatkeviciute A., Canales-Johnson A., Olivares F., Cabezas-Soto D., Mellon D.K., Pickard J.D., Owen A.M., Bekinschtein T.A.* Spectral Signatures of Reorganised Brain Networks in Disorders of Consciousness. *PLoS Comput Biol.* 2014. 10(10): 1–16.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003887>

- Chennu S., Annen J., Wannez S., Thibaut A., Chatelle C., Cassol H., Martens G., Schnakers C., Gosseries O., Me-non D., Laureys S. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain*. 2017. 140(8): 2120–2132.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx163>
- Collin G., van den Heuvel M.P. The ontogeny of the human connectome: development and dynamic changes of brain connectivity across the life span. *Neuroscientist*. 2013. 19(6): 616–628.
<https://doi.org/10.1177/1073858413503712>
- Crobe A., Demuru M., Didaci L., Marcialis G.L., Frascchini M. Minimum spanning tree and k-core decomposition as measure of subject-specific EEG traits. *Biomed. Phys. Eng. Express* 2016. 2(1): 1–16.
<https://doi.org/10.1088/2057-1976/2/1/017001>
- Dai Z., de Souza J., Lim J., Ho P.M., Chen Y., Li J., Thakor N., Bezerianos A., Sun Y. EEG cortical connectivity analysis of working memory reveals topological reorganization in theta and alpha bands. *Front. Hum. Neurosci.* 2017. 11: 1–13.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00237>
- Dai Z., Lin Q., Li T., Wang X., Yuan H., Yu X., He Y., Wang H. Disrupted structural and functional brain networks in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2019. 75: 71–82.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.005>
- Dehaene S., Changeux J.-P., Naccache L., Sackur J., Sergent C. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends Cogn.* 2006. 10(5): 204–211.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.03.007>
- Dehaene S., Changeux J.-P., Naccache L. The Global Neuronal Workspace Model of Conscious Access: From Neuronal Architectures to Clinical Applications. In: Dehaene S., Christen Y. (eds) *Characterizing Consciousness: From Cognition to the Clinic? Research and Perspectives in Neurosciences*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2011. 18: 55–84.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-18015-6_4
- Dell'Italia J., Johnson M.A., Vespa P.M., Monti M.M. Network analysis in disorders of consciousness: four problems and one proposed solution (exponential random graph models). *Front. Neurol.* 2018. 9: 439–459.
- Demertzi A., Tagliazucchi E., Dehaene S., Deco G., Barttfeld P., Raimondo F., Martial C., Fernández-Espejo D., Rohaut B., Voss H.U., Schiff N.D., Owen A.M., Laureys S., Naccache L., Sitt J.D. Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Sci. Adv.* 2019. 5(2): 1–11.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7603>
- Dickie D.A., Shenkin S.D., Anblagan D., Lee J., Blesa C.M., Rodriguez D., Wardlaw J.M. Whole Brain Magnetic Resonance Image Atlases: A Systematic Review of Existing Atlases and Caveats for Use in Population Imaging. *Front. Neuroinform.* 2017. 11: 1–15.
<https://doi.org/10.3389/fninf.2017.00001>
- Douw L., Schoonheim M.M., Landi D., Van der Meer M.L., Geurts J.J., Reuneveld J.C., Klein M., Stam C.J. Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study. *Neuroscience*. 2011. 175: 169–177.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.11.039>
- Douw L., van Dellen E., Gouw A.A., Griffa A., de Haan W., van den Heuvel M., Hillebrand A., van Meighem P., Nissen I.A., Otte W.M., Reijmer Y.D., Schoonheim M.M., Senden M., van Straaten E.C.W., Tijms B.M., Tewarie P., Stam C.J. The road ahead in clinical network neuroscience. *Network Neuroscience*. 2019. 3(4): 969–993.
https://doi.org/10.1162/netn_a_00103
- Faber J., Antoneli P.C., Via G., Araújo N.S., Pinheiro D.J.L.L., Cavalheiro E. Critical elements for connectivity analysis of brain networks. In: Tsytsarev V., Yamamoto V., Zhong N. (eds) *Functional Brain Mapping: Methods and Aims*. 2020. P. 67–107. *Brain Inform.*
https://doi.org/10.1007/978-981-15-6883-1_4
- Fagiolo G. Clustering in complex directed networks. *Phys. Rev. E*. 2007. 76(2): 1–16.
- Farahani F.V., Karwowski W., Lighthall N.R. Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: a systematic review. *Frontiers Neurosci.* 2019. 13: 1–27.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00585>
- Farashi S., Khosrowabadi R. EEG based emotion recognition using minimum spanning tree. *Phys. Eng. Sci. Med.* 2020. 43(3): 985–996.
<https://doi.org/10.1007/s13246-020-00895-y>
- Finotelli P., Forlim C.G., Klock L., Pini A., Bächle J., Stoll L., Giemsa P., Fuchsd M., Schoofs N., Montag C., Dulioa P., Gallinat J., Kühnb S. New graph-theoretical-multimodal approach using temporal and structural correlations reveals disruption in the thalamo-cortical network in patients with schizophrenia. *Brain Connect.* 2019. 9(10): 760–769.
<https://doi.org/10.1089/brain.2018.0654>
- Fornito A., Bullmore E.T. Connectomics: a new paradigm for understanding brain disease. *Eur. Neuro-psychopharmacol.* 2015. 25(5): 733–748.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.011>
- Fox P.T., Friston K.J. Distributed processing: distributed functions? *Neuroimage*. 2012. 61(2): 407–426.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.051>
- Franciotti R., Falasca N.W., Arnaldi D., Famà F., Babiloni C., Onofrj M., Nobili F.M., Bonanni L. Cortical network topology in prodromal and mild dementia due to Alzheimer's disease: graph theory applied to resting state EEG. *Brain topogr.* 2019. 32(1):

- 127–141.
<https://doi.org/10.1007/s10548-018-0674-3>
- Fries P.* Rhythms for Cognition: Communication Through Coherence. *Neuron*. 2015. 88(1): 220–235.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S.* Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1993. 13(1): 5–14.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.4>
- Friston K.J.* Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum. brain mapp.* 1994. 2(1–2): 56–78.
- Friston K.J.* The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends Cogn.* 2009. 13(7): 293–301.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.04.005>
- Girn M., Mills C., Christoff K.* Linking brain network reconfiguration and intelligence: Are we there yet? *Trends Neurosci. Educ.* 2019. 15: 62–70.
<https://doi.org/10.1016/j.tine.2019.04.001>
- Gong G., He Y., Concha L., Lebel C., Gross D.W., Evans A.C., Beaulieu C.* Mapping Anatomical Connectivity Patterns of Human Cerebral Cortex Using In Vivo Diffusion Tensor Imaging Tractography. *Cereb. Cortex*. 2009. 19(3): 524–536.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhn102>
- Guye M., Bettus G., Bartolomei F., Cozzone P.J.* Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *MAGMA*. 2010. 23(5): 409–421.
<https://doi.org/10.1007/s10334-010-0205-z>
- Habas Ch. (Ed).* The Neuroimaging of Brain Diseases. Springer Int. Publishing AG. 2018. 353 p.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-78926-2>
- Hagmann P., Kurant M., Gigandet X., Thiran P., Wedeen V.J., Meuli R., Thiran J.P.* Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. *PloS one*. 2007. 2(7): 1–9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000597>
- Hagmann P., Cammoun L., Gigandet X., Meuli R., Honey C.J., Wedeen V.J., Sporns O.* Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 2008. 6(7): 1479–1493.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>
- Hamzeh M., Vahidi B., Nematollahi A.F.* Optimizing configuration of cyber network considering graph theory structure and teaching learning-based optimization (GT-TLBO). *IEEE Trans. Industr. Inform.* 2019. 15(4): 2083–2090.
<https://doi.org/10.1109/TII.2018.2860984>
- Hassan M., Dufor O., Merlet I., Berrou C., Wendling F.* EEG source connectivity analysis: from dense array recordings to brain networks. *PloS one*. 2014. 9(8): 1–15.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105041>
- Hasan M.A.H., Khan M.U., Mishra D.A.* Computationally Efficient Method for Hybrid EEG-fNIRS BCI Based on the Pearson Correlation. *BioMed Research International*. 2020. 2020: 1–13.
<https://doi.org/10.1155/2020/1838140>
- Hatlestad-Hall C., Bruña R., Syvertsen M.R., Erichsen A., Andersson V., Vecchio F., Miraglia F., Rossini P. M., Renvall H., Taubøll E., Maestú F., Haraldsen I.H.* Source-level EEG and graph theory reveal widespread functional network alterations in focal epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2021. 132(7): 1663–1676.
- He Y., Chen Z.J., Evans A.C.* Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb. Cortex*. 2007. 17(10): 2407–2419.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhl149>
- Hilgetag C.C., Kaiser M.* Clustered organization of cortical connectivity. *Neuroinformatics*. 2004. 2(2): 353–360.
<https://doi.org/10.1385/NI:2:3:353>
- Hilgetag C.C., Beul S.F., van Albada S.J., Goulas A.* An architectonic type principle integrates macroscopic cortico-cortical connections with intrinsic cortical circuits of the primate brain. *Network neuroscience*. 2019. 3(4): 905–923.
https://doi.org/10.1162/netn_a_00100
- Humphries M.D., Gurney K.* Network ‘small-worldness’: a quantitative method for determining canonical network equivalence. *PloS one*. 2008. 3(4): 1–10.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002051>
- Ioannou P.* Computational Modelling of Working Memory. PhD thesis. University of Surrey (United Kingdom). 2014. P. 1–104.
- Ion A., Kropatsch W.G., Haxhimusa Y.* Considerations regarding the minimum spanning tree pyramid segmentation method. In: Proc. 11 th Workshop Structural, Syntactic, and Statistical Pattern Recognition (SSPR). LNCS. 2006. 4109: 182–190.
- Iturria-Medina Y., Sotero R.C., Canales-Rodriguez E.J., Aleman-Gomez Y., Melie-Garcia L.* Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and graph theory. *Neuroimage*. 2008. 40(3): 1064–1076.
- Jatoi M.A., Kamel N.* Brain source localization using EEG signal analysis. CRC Press. 2017. 248 p.
- Kennedy H., Van Essen D.C., Christen Y.* Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain Springer Nature. 2016. 166 p.
- Knyazev G.G., Volf N.V., Belousova L.V.* Age-related differences in electroencephalogram connectivity and network topology. *Neurobiology of aging*. 2015. 36(5): 1849–1859.
- Koessler L., Maillard L., Benhadid A., Vignal J.P., Felblinger J., Vespignani H., Braun M.* Automated cortical projection of EEG sensors: anatomical cor-

- relation via the international 10–10 system. *Neuroimage*. 2009. 46(1): 64–72.
- Kunszenti-Kovács D., Lovász L., Szegedy B.* Measures on the square as sparse graph limits. *J. Comb. Theory. Ser. B*. 2019. 138: 1–40.
- Larsen J.C.* Electrical network theory of countable graphs. *IEEE Trans. Circuits Syst. I. Regul. Pap.* 1997. 44(11): 1045–1055.
- Latora V., Marchiori M.* Efficient behavior of small-world networks. *Phys. Rev. Lett.* 2001. 87: 1–4. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701>
- Liao X., Vasilakos A.V., He Y.* Small-world human brain networks: perspectives and challenges. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. 77: 286–300. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.018>
- Liégeois R., Ziegler E., Geurts P., Gomez F., Bahri M.A., Phillips C., Soddu A., Vanhaudenhuyse A., Laureys S., Sepulchre R.* Cerebral functional connectivity periodically (de)synchronizes with anatomical constraints. *Brain Struct. Func.* 2014. 221(6): 2985–2997. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1083-y>
- Liégeois R., Santos A., Matta V., Van De Ville D., Sayed A.H.* Revisiting correlation-based functional connectivity and its relationship with structural connectivity. *Network Neurosci.* 2020. 4(4): 1235–1251.
- Lin P., Sun J., Yu G., Wu Y., Yang Y., Liang M., Liu X.* Global and local brain network reorganization in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Imaging Behav.* 2014. 8(4): 558–569. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9279-3>
- Lopes da Silva F.* EEG: Origin and Measurement. EEG-fMRI, Physiological Basis, Technique and Applications. *Mulert C., Lemieux L.* (eds.) Berlin Heidelberg: Springer Verlag. 2010. 968 p.
- Lord L.D., Stevner A.B., Deco G., Kringelbach M.L.* Understanding principles of integration and segregation using whole-brain computational connectomics: implications for neuropsychiatric disorders. *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.* 2017. 375: 1–21. <https://doi.org/10.1098/rsta.2016.0283>
- Maksimenko V.A., Runnova A.E., Frolov N.S., Makarov V.V., Nedaivozov V., Koronovskii A.A., Pisarchik A., Alexander E. Hramov A.E.* Multiscale neural connectivity during human sensory processing in the brain. *Phys. Rev. E.* 2018. 97: 1–10. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.97.052405>
- Mannil M., Winkhofer S.F.-X.* (ed). *Neuroimaging Techniques in Clinical Practice*. Springer Nature Switzerland AG. 2020. 342 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-48419-4>
- McColgan P., Blom T., Rees G., Seunarine K.K., Gregory S., Johnson E., Durr A., Roos R., Scahill R.I., Clark C.A., Tabrizi S.J., Adeel Razi A.* Stability and sensitivity of structural connectomes: effect of thresholding and filtering and demonstration in neurodegeneration. *bioRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/416826>
- Meier J., Tewarie P., Hillebrand A., Douw L., van Dijk B.W., Stufflebeam S.M., Van Mieghem P.* Mapping Between Structural and Functional Brain Networks. *Brain Connectivity*. 2016. 6(4): 298–311. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0408>
- Michel C.M., Brunet D.* EEG source imaging: a practical review of the analysis steps. *Frontiers in neurology*. 2019. 10: 1–18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00325>
- Micheloyannis S.* Graph-based network analysis in schizophrenia. *World J Psychiatry*. 2012. 2(1): 1–12. <https://doi.org/10.5498/wjpv.2.i1.1>
- Micheloyannis S., Pachou E., Stam C.J., Breakspear M., Bitsios P., Vourkas M., Zervakis M.* Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2006. 87(1–3): 60–66.
- Miraglia F., Vecchio F., Bramanti P., Rossini P.M.* EEG characteristics in “eyes-open” versus “eyes-closed” conditions: small-world network architecture in healthy aging and age-related brain degeneration. *Clinical Neurophysiology*. 2016. 127(2): 1261–1268.
- Newman M.E.J.* The Structure and Function of Complex Networks. *SIAM Review*. 2003. 45(2): 167–256.
- Newman M.E.J.* Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. United States National Academy of Sciences. 2006. 103(23): 8577–8696. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601602103>
- Nunez P.L.* Electric fields of the brain. The Neurophysics of EEG. Oxford University Press. 1981. 626 p.
- Olejarczyk E., Jernajczyk W.* Graph-based analysis of brain connectivity in schizophrenia. *PLoS One*. 2017. 12(11): 1–28. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188629>
- Onnela J.P., Saramäki J., Kertész J., Kaski K.* Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks. *Physical Review E*. 2005. 71(6): 1–5. <https://doi.org/10.1103/physreve.71.065103>
- Pascual-Marqui R.D., Biscay R.J., Bosch-Bayard J., Lehmann D., Kochi K., Kinoshita T., Yamada N., Sadato N.* Assessing direct paths of intracortical causal information flow of oscillatory activity with the isolated effective coherence (iCoh). *Front. Hum. Neurosci.* 2014. 8(448): 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00448>
- Pascual-Marqui R.D., Esslen M., Kochi K., Lehmann D.* Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a re-

- view. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002. 24: 91–95.
- Pascual-Marqui R.D., Lehmann D., Koukkou M., Kochi K., Anderer P., Saletu B., Tanaka H., Hirata K., John E.R., Prichep L., Biscay-Lirio R., Kinoshita T.* Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos. Trans. R. Soc. A.* 2011. 369(1952): 3768–3784.
- Peraza L.R., Asghar A.U., Green G., Halliday D.M.* Volume conduction effects in brain network inference from electroencephalographic recordings using phase lag index. *J Neurosci Methods.* 2012. 207(2): 189–199.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.04.007>
- Pfurtscheller G., Schwerdtfeger A.R., Seither-Preisler A, Brunner C., Stefan A.C., Brito J., Carmo M.P., Andrade A.* Brain-heart communication: Evidence for “central pacemaker” oscillations with a dominant frequency at 0.1 Hz in the cingulum. *Clin. Neurophysiol.* 2017. 128(1): 183–193.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.097>
- Phillips D.J., McGlaughlina A., Rutha D., Jager L.R., Soldan A.* Graph theoretic analysis of structural connectivity across the spectrum of Alzheimer’s disease: The importance of graph creation methods. *NeuroImage: Clin.* 2015. 2015(7): 377–390.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.01.007>
- Pospelov N., Nechaev S., Anokhin K., Valba O., Avetisov V., Gorsky A.* Spectral peculiarity and criticality of a human connectome. *Phys. Life. Rev.* 2021. 31: 240–256.
- Požar R., Giordani B., Kavcic V.* Effective differentiation of mild cognitive impairment by functional brain graph analysis and computerized testing. *PloS one.* 2020. 15(3): 1–19.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230099>
- Proshina E.A., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Knyazev G.G.* Effect of 5-HTTLPR on current source density, connectivity, and topological properties of resting state EEG networks. *Brain research,* 2018. 1697: 67–75.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.06.018>
- Rubinov M., Sporns O.* Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage.* 2010. 52(3):1059–1069
- Rubinov M., Ypma R.J., Watson C., Bullmore E.T.* Wiring cost and topological participation of the mouse brain connectome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. 112(32): 10032–10037.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1420315112>
- Saramäki J., Kivela M., Onnela J.P., Kaski K., Kertész J.* Generalizations of the clustering coefficient to weighted complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2007. 75(2): 1–4.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.75.027105>
- Schoffelen J.M., Gross J.* Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp.* 2009. 30: 1857–1865.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20745>
- Sharaev M.G., Zavyalova V.V., Ushakov V.L., Kartashov S.I., Velichkovsky B.M.* Effective Connectivity within the Default Mode Network: Dynamic Causal Modeling of Resting-State fMRI Data. *Front. Hum. Neurosci.* 2016. 10: 1–9.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00014>
- Sharova E.V., Pogosbekyan E.L., Korobkova E.V., Zaitsev O.S., Zakharova N.E., Chelyapina M.V., Fadeeva L.M., Oknina L.B., Pronin I.N., Potapov A.A.* Interhemispheric connectivity and attention in patients with disorders of consciousness after severe traumatic brain injury. *J. Neurol. Stroke.* 2018. 8(4): 245–253.
<https://doi.org/10.15406/jnsk.2018.08.00319>
- Shine J.M., Breakspear M., Bell P.T., Ehgoetz Martens K.A., Shine R., Koyejo O., Sporns O., Poldrack R.A.* Human cognition involves the dynamic integration of neural activity and neuromodulatory systems. *Nat. Neurosci.* 2019. 22(2): 289–296.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0312-0>
- Simard D., Nadeau L., Kröger H.* Fastest learning in small-world neural networks. *Phys. Lett. A.* 2005. 336(1): 8–15.
- Singer W.* Distributed processing and temporal codes in neuronal networks. *Cogn. Neurodyn.* 2009. 3(3): 189–196.
- Sporns O., Zwi J.D.* The small world of the cerebral cortex. *Neuroinformatics.* 2004. 2(2): 145–162.
- Sporns O., Honey C.J., Kötter R.* Identification and classification of hubs in brain networks. *PloS one.* 2007. 2(10): 10–49.
- Sporns O.* *Networks of the Brain.* Cambridge, MA: MIT Press. 2010. 424 p.
- Sporns O.* Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2018. 20(2): 111–121.
- Steriade M., Gloor P., Llinás R.R., Lopes da Silva F.H., Mesulam M.M.* Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *EEG and Clinical Neurophysiology.* 1990. 76(6): 481–508.
- Stumme J., Jockwitz C., Hoffstaedter F., Amunts K., Caspers S.* Functional network reorganization in older adults: Graph-theoretical analyses of age, cognition and sex. *NeuroImage.* 2020. 214: 1–15.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116756>
- Suárez L.E., Markello R.D., Betzel R.F., Misic B.* Linking structure and function in macroscale brain networks. *Tr. Cog. Sci.* 2020. 24(4): 302–315.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.01.008>
- Szalkai B., Kerepesi C., Varga B., Grolmusz V.* Parameterizable consensus connectomes from the human connectome project: The budapest reference connectome server v3. 0. *Cogn. neurodyn.* 2017. 11(1):

- 113–116.
<https://doi.org/10.1007/s11571-016-9407-z>
- Tan B., Kong X., Yang P., Jin Z., Li L.* The difference of brain functional connectivity between eyes-closed and eyes-open using graph theoretical analysis. *Comput Math Methods Med.* 2013. 2013: 1–15.
<https://doi.org/10.1155/2013/976365>
- Termenon M., Jaillard A., Delon-Martin C., Achard S.* Reliability of graph analysis of resting state fMRI using test-retest dataset from the Human Connectome Project. *Neuroimage.* 2016. 142: 172–187.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.062>
- Tononi G., Sporns O., Edelman G.M.* A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1994. 91(11): 5033–5037.
- Tóth B., Urbán G., Háden G.P., Márk M., Török M., Stam C.J., Winkler I.* Large-scale network organization of EEG functional connectivity in newborn infants. *Human brain mapping.* 2017. 38(8): 4019–4033.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23645>
- Ustimenko V.* On computations with Double Schubert Automaton and stable maps of Multivariate Cryptography. arXiv preprint. 2021.
<https://doi.org/10.48550/arXiv.2108.08288>
- Vaessen M.J., Hofman P.A., Tijssen H.N., Aldenkamp A.P., Jansen J.F., Backes W.H.* The effect and reproducibility of different clinical DTI gradient sets on small world brain connectivity measures. *Neuroimage.* 2010. 51(3): 1106–1116.
- Van den Heuvel M.P., Hulshoff Pol H.E.* Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. 20: 519–534.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Van den Heuvel M.P., Sporns O.* An Anatomical Substrate for Integration among Functional Networks in Human Cortex. *J. Neurosci.* 2013. 33(36): 14489–14500.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2128-13.2013>
- Van den Heuvel M.P., Sporns O.* A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity. *Nat. rev. neurosci.* 2019. 20(7): 435–446.
- Vecchio F., Miraglia F., Rossini M.P.* Connectome: Graph theory application in functional brain network architecture. *Clin. Neurophysiol. Pract.* 2017. 24(2): 206–213.
<https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.09.003>
- Vecchio F., Miraglia F., Rossini P.M.* Connectome: Graph theory application in functional brain network architecture. *Clinical Neurophysiology.* 2017. 2: 206–213.
<https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.09.003>
- Viola E., Wigderson A.* Local expanders. *Comput. Complex.* 2018. 27(2): 225–244.
- Wang J., Zuo X., He Y.* Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front. Syst. Neurosci.* 2010. 4(16):
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00016>
- Watanabe H., Shinoda S.* Soul of circuit theory. a review on research activities of graphs and circuits in Japan. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I: Fundamental Theory and Applications.* 1999. 46(1): 83–94.
- Watts D.J., Strogatz S.H.* Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature.* 1998. 393 (6684): 440–442.
- Wendelken C., Ferrer E., Ghetti S., Bailey S.K., Cutting L., Bunge S.A.* Frontoparietal structural connectivity in childhood predicts development of functional connectivity and reasoning ability: A large-scale longitudinal investigation. *J. Neurosci.* 2017. 37(35): 8549–8558.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3726-16.2017>
- Wu G., Munsell B., Laurienti P., Chung M.K.* GRAND: Unbiased Connectome Atlas of Brain Network by Groupwise Graph Shrinkage and Network Diffusion. In: Wu G., Reikik I., Schirmer M., Chung A., Munsell B. (eds) *Connectomics in NeuroImaging.* CNI 2018. Lecture Notes in Computer Science. Springer, Cham. 2018. 11083: 127–135.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-00755-3_14
- Xia M., Wang J., He Y.* BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PloS one.* 2013. 8(7): 1–15.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910>
- Zeng K., Kang J., Ouyang G., Li J., Han J., Wang Y., Sokhadze E.M., Casanova M.F., Li X.* Disrupted Brain Network in Children with Autism Spectrum Disorder. *Sci. Rep.* 2017. 7(1): 1–12.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-16440-z>
- Zhu G., Li Y., Wen P.P.* Analysis and Classification of Sleep Stages Based on Difference Visibility Graphs From a Single-Channel EEG Signal. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics.* 2014. 18(6): 1813–1821.
<https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2303991>

APPROACHES TO THE APPLICATION OF GRAPH ANALYSIS FOR THE EEG RESEARCH IN NORM AND CEREBRAL PATHOLOGY

**K. D. Vigasina^{a, #}, E. A. Proshina^b, P. M. Gotovtsev^{c, d}, E. V. Sharova^a, V. A. Bordiug^{c, d},
E. L. Masherov^e, and G. G. Knyazev^b**

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

^b*FSBSI "Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine", Novosibirsk, Russia*

^c*Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia*

^d*NRC "Kurchatov Institute", Moscow, Russia*

^e*FSAI "N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery", Moscow, Russia*

[#]*e-mail: kristina.vigasina@yandex.ru*

The informativeness of the EEG method, which is widespread and significant for assessing the functional activity of the brain, is significantly increased by the use of mathematical analysis, in which the characteristic of spatial synchronization, or, in other words, the functional connectivity of biopotentials, plays an important role (based on correlation and coherent analysis, phase synchronization, etc.). The success of neuroimaging methods in recent years not only confirms the significance of this indicator, but also contributes to the improvement of approaches to its statistical assessment and visualization. Graph analysis (GA) is one of the most promising methods for analyzing the neural network organization of the brain. Its advantages are a visual description of the integral structure of the network and its individual components, as well as the definition of the relationship between them. The purpose of this review is assessing of the possibilities and prospects of GA EEG connectivity, based on literature data. The paper discusses the main approaches to graph analysis, describes the most common and informative metrics, provides recommendations for the choice of software. The modifications of GA EEG are described: without the primary source localization of EEG components and with their localization. Examples of the effective use of graph analysis of the electroencephalogram of healthy and diseased brain are given.

Keywords: EEG, connectivity, graph analysis

УДК 612.82+612.84

МОДУЛИ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2022 г. Н. С. Меркульева*

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

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

Поступила в редакцию 14.12.2021 г.

После доработки 15.02.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Структурно-функциональными единицами зрительной коры являются регулярно распределенные в тангенциальной плоскости коры колонки (модули), организованные нейронами, объединенными общностью клеточного ответа. Заложение и начальное формирование корковых колонок происходит во время периода онтогенеза, независимого от зрительного опыта. Дальнейшее формирование колонок, их созревание находятся под влиянием зрительного опыта. В обзоре представлены данные о классификации корковых колонок и основных фазах их онтогенетического развития. Также представлено несколько фактов в пользу возможной связи между развитием корковых колонок и третьим проводящим каналом.

Ключевые слова: зрительная кора, корковые модули, ориентационная колонка, дирекционная колонка, цитохромоксидазные бляшки, онтогенез

DOI: 10.31857/S0044467722060053

Зрительная система – лидирующая из органов чувств у множества млекопитающих, в том числе множества представителей отрядов *Primates* (приматы) и *Carnivora* (хищные). Этот факт, вкуче с относительной легкостью экспериментальной манипуляции по модификации зрительной функции, сделал зрительную систему одной из наиболее часто изучаемых при исследовании сенсорного процессинга и нейрональной пластичности. Зрительная кора ряда высших млекопитающих упорядочена не только в горизонтальной плоскости (подразделена на слои), но и в вертикальной (подразделена на колонки/модули). Нейроны в составе модулей объединены свойствами клеточного ответа и/или химизмом, и представляют собой структурно-функциональные единицы коры. Наиболее значительное развитие модули получили в первичной зрительной коре. Именно о них и пойдет речь в данном обзоре.

Модульная организация первичной зрительной коры

Началом эры изучения корковых модулей, вероятно, следует считать исследования

S. Ramón y Cajal (1909) и R. Lorente de No (1938), описавших группы вертикально расположенных нейронов, проходящих через все слои коры, и предположивших, что эти группы (*колонки*) являются ее *структурной* единицей. Клетки в составе этих узких (30–50 мкм) колонок (впоследствии названных *микро-* или *микрониколонками*) имеют множество связей по вертикальной оси и малое их число – по горизонтальной (Красношөкова, 2007; Mountcastle, 1957, 1997; Szentágothai, 1983; Favorov, Kelly, 1994; Vuxhoeveden, Casanova, 2002). Существует предположение (Mountcastle, 1957, 1997; Vuxhoeveden, Casanova, 2002), что микрониколонка образуется на базе *онтогенетической колонки* – структурной единицы, сформированной во время кортикогенеза мигрирующими вдоль радиальной глии нейронами и происходящей от единой прогениторной клетки (Rakic, 1988). Однако одним из камней преткновения в данном случае является выявленная неопределенность относительно наличия или отсутствия у нейронов, происходящих из единого клона, способности тангенциально распространяться за пределы колонки после митотических делений (Rakic, 1995, 2008).

Следующий дискуссионный момент, связанный с миниколонкой, — ее роль как *функциональной*, а не только структурной единицы коры. Первооткрывателем в этой области стал V.V. Mountcastle (1957), изучавший колонки соматосенсорной коры. Примером функциональных миниколонек зрительной коры полагали *ориентационные колонки* — узкие вертикальные колонки нейронов, предпочитающие определенную ориентацию стимула. Источником этого предположения стали работы D. Hubel и T. Wiesel (1974), в которых они показали 22 смены предпочитаемой ориентации стимула при тангенциальном прохождении электрода через 32 корковые миниколонки. Однако, во-первых, позже было показано, что многие нейроны зрительной коры у кошки и макаки имеют широкие ориентационные настройки (Hetherington, Swindale, 1999; Ringach et al., 2002). Во-вторых, появляется все больше данных в пользу динамичности ориентационной настройки (Лазарева и др., 2013; Shevelev et al., 1993, 1998; Shapley et al., 2003; Sharon et al., 2007; Ghisovan et al., 2009; Patterson et al., 2013). В-третьих, даже если бы одна ориентационная колонка соответствовала одной онтогенетической колонке, все равно, как пишет P. Rakic (2008, с. 12100), “...функциональная колонка взрослой коры должна состоять из нескольких онтогенетических колонок...”¹.

V. Mountcastle (1997) предложил рассматривать в качестве функциональной единицы коры *макроколонки* (или *модули*)² — периодически расположенные в тангенциальной плоскости коры группы из нескольких миниколонек, объединенных системами коротких горизонтальных связей и охватывающих 400–500 мкм. В соответствии с этим определением одним из примеров макроколонок является круговая совокупность ориентационных миниколонек, охватывающих полный набор ориентаций стимула от 0° до 180°, так называемый *ориентационный пинвил* (от англ. *pinwheel* — вертушка или “колесо со спицами”) (или, как его еще называют, *ориентационная гиперколонка*) (Maldonado et al., 1997; Ohki et al., 2006). В пределах ориентационной

гиперколонки смена предпочитаемой ориентации происходит плавно, за исключением особых областей: зон *разрыва* (или *фракталов*) — по границам соседних ориентационных гиперколонок — и небольшого локуса *сингулярности* — в самом центре ориентационной гиперколонки (Hübener et al., 1997; Maldonado et al., 1997; Mountcastle, 1997; Swindale et al., 2003). Отдельные ориентационные колонки в системе ориентационной гиперколонки имеют еще одно название — *изоориентационные домены* (Bonhoeffer et al., 1995; Maldonado et al., 1997). В недавнем исследовании J. Kremkow и соавт. (2016) выявлена пространственная взаимосвязь между изоориентационными доменами и кластерами таламических афферентов ON- и OFF-типов.

На базе ориентационных колонок сформированы *дирекционные колонки* (*изодирекционные домены*) (Shmuel, Grinvald, 1996; Weliky et al., 1996), нейроны в составе которых объединены предпочтением определенного направления движения стимула. Как и ориентационные колонки, они объединяются в концентрические структуры (Shmuel, Grinvald, 1996; Vanni et al., 2010), которые, как метко отметили J. Horton и D. Adams (2005), следовало бы назвать дирекционными гиперколонками; однако определенного термина эти структуры до сих пор не имеют.

Один из наиболее изученных типов макроколонок у представителей отрядов *Carnivora* и *Primates* — *колонки глазодоминантности*, сформированные упорядоченным ветвлением в слоях IV и VI афферентных волокон, приходящих из единого глазодоминантного слоя дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд) (Hubel, Wiesel, 1962; LeVay et al., 1975; Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Anderson et al., 1988; Tootell et al., 1988a; Antonini, Stryker, 1993). Эти колонки впервые обнаружили D. Hubel и T. Wiesel (1962) при электрофизиологическом картировании зрительной коры, выявив регулярную смену индекса глазодоминантности при тангенциальном смещении микроэлектрода. В составе одной глазодоминантной колонки выделяют 2 зоны: монокулярное ядро (центральная часть колонки, содержащая монокулярные клетки) и бинокулярные края (краевые области колонки, содержащие значительное число бинокулярных клеток) (Horton, Hocking, 1998). В зависимости от таксономического положения животного и от использованного ме-

¹ “...any functional column ... must consist of several ontogenetic columns (polyclones), depending on their function...”

² Термин “модуль” имеет несколько толкований; в этом обзоре он понимается как синоним термина “колонка” (Rockland, 2010; Kaas, 2012).

тогда визуализации колонок, в тангенциальной плоскости они напоминают или однородные полосы, или цепочки овальных образований (Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Anderson et al., 1988; Tootell et al., 1988a).

С колонками глазодоминантности тесно связаны локализуемые в поверхностных слоях коры *цитохромоксидазные (ЦО) блобы* (от англ. *blob* – капля, пятно) – локусы с высоким уровнем активности дыхательного митохондриального фермента цитохромоксидазы (Horton, Hubel, 1981; Tootell et al., 1985; Wong-Riley et al., 1993; Murphy et al., 1995, 2001; Lachica, Casagrande, 1992). У приматов ЦО-блобы тяготеют к монокулярным ядрам колонок глазодоминантности (Horton, Hubel, 1981; Bartfeld, Grinvald, 1992; Livingstone, Hubel, 1982; Crair et al., 1997a, 1997b; Hübener et al., 1997), у хищных сходная, но менее выраженная взаимосвязь также существует (Murphy et al., 1995; Kaschube et al., 2003).

ЦО-блобы были впервые обнаружены на тангенциальных срезах первичной зрительной коры приматов Старого Света в начале 80-х гг. (Hendrickson et al., 1981; Horton, Hubel, 1981; Carrol, Wong-Riley, 1984), и поначалу полагались связанными с обработкой информации о цвете, поскольку в их центрах были выявлены цветоопponentные нейроны (Livingstone, Hubel, 1982; Tootell et al., 1985; Tootell et al., 1988b, 1988c, 1988d; Hubel, 1986). В дальнейшем сходные модули показали в первичной зрительной коре приматов Нового Света (Preuss, Kaas, 1996; Valverde Salzman et al., 2012). У них, так же как и у приматов Старого Света, ЦО-блобы колокализуются с еще одним типом макромоделей – расположенными в поверхностных слоях коры *цветовыми патчами*, нейроны в составе которых объединены сходной цветоопponentностью (Landisman, Ts'o, 2002a, 2002b; Valverde Salzman et al., 2012). Однако вскоре ведущая роль ЦО-блобов в цветовосприятии была поставлена под сомнение. И в первую очередь по причине того, что ЦО-блобы были выявлены также и у животных со слабо развитым или даже неразвитым цветовым зрением: ночных приматов совиной обезьянки и галаго (Horton, 1984; Lachica, Cassagrande, 1992; DeBruyn et al., 1993) и кошки (Murphy et al., 1995). История с кошкой довольно интересна: ЦО-блобы на горизонтальных срезах мозга кошки были обнаружены К. Murphy и соавт. еще в 1990 году (опубликовано в виде тезисов, Murphy et al., 1990); однако полнотекстовая

статья вышла в свет лишь спустя 5 лет. Это неудивительно, т.к. кошка – животное со слабо развитым цветовым зрением (Weinrich, Zrenner, 1983); и господствующее на тот момент объяснение с L-M-цветоопponentными нейронами, так хорошо объясняющее функцию ЦО-блобов у приматов с высоко развитым цветовым зрением, не могло объяснить факт наличия этих модулей у кошки.

Долю вопросов к возможной связи ЦО-блобов с цветовым зрением приносил тот факт, что и у кошки, и у приматов в пределах этих колонок терминируются периодически упорядоченные терминалы геникулокорковых аксонов, принадлежащих Y (магноцеллюлярной) системе (Livingstone, Hubel, 1982; Tootell et al., 1988b; Boyd, Matsubara, 1996), т.е. афференты системы, не связанной с цветовым зрением. На пространственную и функциональную связь между ЦО-блобами и Y (магноцеллюлярной) системой также указывают данные по пространственной колокализации ЦО-блобов и *пространственно-частотных доменов* (еще одного типа модулей, нейроны в составе которых объединены сходством пространственно-частотных настроек), нейроны в составе которых настроены на низкие пространственные частоты стимула (Tootell et al., 1985; Tootell et al., 1988b, 1988c, 1988d; Silverman et al., 1989; Hübener et al., 1997; Shoham et al., 1997; Everson et al., 1998; Yabuta, Callaway, 1998; Boyd, Matsubara, 1999; Issa et al., 2000). Более того, было показано, что, по крайней мере у кошки, Y-нейроны характеризуются высоким уровнем спонтанной активности, а следовательно, и высоким уровнем активности ЦО (Kageyama, Wong-Riley, 1986), что также позволяло полагать значительный вклад этих “нецветовых” нейронов в функционирование ЦО-блобов. Еще больше вопросов возникает, если в эту систему уравнений добавить третий проводящий канал: W (кониоцеллюлярный). Дело в том, что, помимо таламических аксонов Y (магноцеллюлярной) системы, в центрах ЦО-блобов у хищных и приматов также ветвятся геникулокорковые волокна W (кониоцеллюлярных) нейронов НКТд (Fitzpatrick et al., 1983; Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Lachica, Casagrande, 1992; Hendry, Yoshioka, 1994; Kawano, 1998; Casagrande et al., 2007). Третий проводящий канал, помимо обработки информации о синем цвете и локальном движении, вовлечен в интегративные взаимодействия с глазодвигательной и

циркадианной системами, а также занят обработкой не только зрительной, но и сенсорной информации иной модальности (подробно см. обзоры (Casagrande, 1994; Меркульева, 2021)).

Еще одним проявлением общего модульного принципа организации первичной зрительной коры является структура межнейронных горизонтальных связей, объединяющих макромодули в единую систему; нейроны, иницирующие эти связи, сгруппированы в регулярно расположенные *кластеры (патчи)* (Gilbert, Wiesel, 1983; Luhmann et al., 1990; Callaway, Katz, 1991; Durack, Katz, 1996; Galuske, Singer, 1996; Stewart et al., 2000), которые часто колокализуются с ЦО-блобами (Gilbert, Wiesel, 1989; Malach et al., 1993, 1994; Boyd, Casagrande, 1999; Boyd, Matsubara, 1999; Conway et al., 2000). При локальных введениях трейсеров видно, что эти кластеры (их число составляет 10–30) лежат на некоей воображаемой окружности; данный паттерн получил наглядное наименование “ромашка” (*Daisy*) (Douglas, Martin, 2004). При этом не стоит думать, что близко расположенные нейроны имеют большее число связей друг с другом, чем удаленные нейроны: существуют данные о том, что наибольшее число связей имеют нейроны (92%), удаленные на расстояние от 200 мкм и более; и этот процент остается высоким (76%) при удалении нейронов на расстояние до 800 мкм (Stepanyants et al., 2009). В целом расстояние между центрами всех макроколонок (модулей): ориентационных и дирекциональных гиперколонок, колонок глазодоминантности и ЦО-блобов – в среднем составляет 1000 мкм (LeVay et al., 1975; Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Hübener et al., 1997; Ruthazer et al., 1999; Rathjen et al., 2003). Данные по взаимной пространственной упорядоченности разных корковых модулей позволяют предположить, что все они связаны в единую систему и центрируются относительно ЦО-блобов, расположенных в монокулярных центрах колонок глазодоминантности.

Факт существования колонок в зрительной коре ставит много вопросов относительно их филогении. Во-первых, колонки глазодоминантности показаны и у животных с перемещаемыми геникулокорковыми проекциями – белых саймири (Kaskan et al., 2007). Во-вторых, определенные типы колонок зрительной коры (кластерная природа горизонтальных связей) показаны у галаго и тупайи (Rockland,

Lund, 1982; Sesma et al., 1984), которые филогенетически ближе к отрядам *Rodentia* (Грызуны) и *Lagomorpha* (Зайцеобразные), вовсе не имеющим колонок в зрительной коре (Kaschube et al., 2010).

Онтогенетическое развитие зрительных корковых модулей

Развитие зрительной системы состоит из двух этапов: независимого и зависимого от сенсорного опыта (Daw, 2006; Hooks, Chen, 2006; Huberman et al., 2006). Первый этап обуславливает формирование общей структуры ретиноталамических и таламокортикальных межнейронных связей, ретинотопики (Sengpiel, Kind, 2002; Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2006). Последующий этап, характеризующийся высоким уровнем нейрональной пластичности, определяет созревание межнейронных связей под действием зрительного окружения. Определенные экспериментальные манипуляции (монокулярная и бинокулярная депривация, выращивание в темноте и пр.) в этот период приводят к длительным (зачастую необратимым) изменениям структуры и функции зрительной коры (Wiesel, Hubel, 1963; Hubel et al., 1977; LeVay et al., 1978, 1980); в соответствии с этим данный период был назван *критическим*. У кошки критический период начинается с 3-ей постнатальной недели и длится до 3–4-го месяца (Wiesel, Hubel, 1963; Blakemore, Van Sluyters, 1975; Crair et al., 1998), у макаки начинается сразу после рождения и заканчивается в районе первого года (Boothe et al., 1988; Horton, Hocking, 1997), у человека – начинается с 6–8-ой постнатальной недели и заканчивается в возрасте 5–7 лет (Bradley, Freeman, 1982; Mayer, Dobson, 1982; Ellemberg et al., 1999; Lewis, Maurer, 2005). До сих пор наибольшее внимание уделяется зависимой от зрительного опыта фазе развития.

Наибольшее число работ в области исследования формирования корковых модулей посвящено колонкам глазодоминантности, в силу простоты экспериментальных манипуляций и наличия селективного таламического входа к этим структурам. В нейроанатомических исследованиях 70–80-х гг. с помощью метода интраокулярного введения трансинаптических аксональных трейсеров в коре кошки был выявлен чередующийся паттерн ветвления таламокортикальных волокон из разных слоев НКТд (Hubel et al., 1977; LeVay

et al., 1978, 1980; McGuire et al., 1984) – субстрат колонок глазодоминантности. Было показано, что этот периодический паттерн появляется у котят лишь на 3-й постнатальной неделе; а до того таламокортикальные волокна в коре полностью перекрыты (LeVay et al., 1978; McGuire et al., 1984). Совпадение моментов появления колонок глазодоминантности и начала критического периода, а также данные о том, что монокулярная депривация оказывает на развитие глазодоминантности более сильное повреждающее воздействие, чем бинокулярная депривация (Wiesel, Hubel, 1965a, 1965b), на тот момент указало на полную зависимость процесса заложения колонок от сенсорного опыта и послужило отправной точкой создания *конкурентной модели развития колонок*. Согласно ей главный фактор развития колонок – определяемое уровнем нейрональной активности соревнование между таламокортикальными афферентами разных глазодоминантных слоев НКТд за синаптическое пространство в коре (Hubel et al., 1977), определяемое принципом Хебба (Hebb, 1949).

В настоящее время в литературе нет единого мнения относительно времени начала формирования колонок глазодоминантности. Анатомическими исследованиями показано, что начало сегрегации геникулятных афферентов у кошки имеет место только с 19–21-го постнатального дня (LeVay et al., 1978; McGuire et al., 1984; Antonini, Stryker, 1993). Однако, во-первых, функционирующие колонки глазодоминантности были обнаружены у пренатальных приматов, т.е. до начала действия зрительного окружения (Rakic, 1976, 1977; des Rosiers et al., 1978; Horton, Hocking, 1996). Во-вторых, методами оптического картирования, мечения 2-деоксиглюкозой и антероградного треисирования глазодоминантные колонки были обнаружены у хищных в возрасте, когда влияние зрительного окружения минимально: до открытия глаз (хорьки) или на момент открытия глаз (кошки) (Crair et al., 1998, 2001; Crowley, Katz, 2000; Rathjen, Löwel, 2000; Chiu, Weliky, 2001). В-третьих, появилось множество данных в пользу сохранения геометрии корковых модулей (колонок глазодоминантности, ЦОблобов, ориентационных колонок, кластеров инициальных нейронов) при различных способах модификации зрительного окружения во время критического периода развития: монокулярной депривации (Horton, Hocking,

1998; Murphy et al., 2001), бинокулярной депривации (Luhmann et al., 1990; Callaway, Katz, 1991; Ruthazer, Stryker, 1996; Murphy et al., 2001), выращивании в полной темноте (Luhmann et al., 1990; Murphy et al., 2001), ритмической световой стимуляции (Weliky, Katz, 1997; Меркульева и др., 2008, 2013; Merkulyeva et al., 2019), косоглазии (Kaschube et al., 2003). Подобные факты доказывают независимость от зрительного опыта процесса начального заложения корковых колонок. В соответствии с этим можно предположить, что развитие корковых колонок состоит из двух фаз: (1) фазы заложения, происходящей под контролем внутренних сигналов, и (2) фазы дальнейшего формирования, соответствующей критическому периоду, определяемому сенсорным опытом.

Примером врожденного и не зависящего от сенсорного опыта процесса является сегрегация ретинальных аксонов в глазоспецифичных слоях НКТд и начальное прорастание геникулятных волокон в слой IV зрительной коры, которые происходят у кошки с 40-го по 65-й пренатальный день (E40-E65) (Ramoal et al., 1988; Crair et al., 2001; Sengpiel, Kind, 2002), у хорьков – в первые 3 постнатальные недели (Linden et al., 1981; Issa et al., 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Katz, Crowley, 2002), у макаки – в период E65-E80 (Warland et al., 2006). Механизмы этой начальной фазы развития колонок на сегодняшний день полностью не раскрыты; однако было предположено, что значительную роль в этом процессе играет спонтанная нейрональная активность. Яркий пример – так называемые *ретинальные волны*: периодические вспышки коррелированной активности ганглиозных клеток сетчатки, возникающие еще до того, как фоторецепторные клетки получают способность воспринимать свет (Willshaw, von der Malsburg, 1976; Mastronarde, 1983). Эти вспышки активности возникают каждые 2 минуты и распространяются по сетчатке подобно волнам, что и послужило причиной их названия (Feller et al., 1997). Поскольку возникновение ретинальных волн в разных глазах несинхронно, а один и тот же локус зрительного пространства отображается в симметричных локусах двух НКТд, было предположено, что они запускают попеременную активацию геникулятных нейронов, получающих входы от разных глаз, и как следствие – сегрегацию изначально перекрывающихся входов от разных глаз (Mastronarde, 1983; Meister et al., 1991; Wong et al., 1993;

Wong, 1999; Feller et al., 1997; Penn et al., 1998; Feller, Scanziani, 2005). Доказательством этого предположения стали данные о нарушении нормального развития слоев НКТд и корковых колонок у кошки и хорька после билатерального или унилатерального введения во время позднего пренатального или раннего постнатального онтогенеза тетродотоксина (ТТХ) — блокатора потенциал-зависимых Na^+ -каналов (Stryker, Harris, 1986; Penn et al., 1998; Huberman et al., 2006). Координированную деполяризацию ганглиозных клеток сетчатки полагают также критичной для организации тормозных интернейронных сетей таламуса (Golding et al., 2014). Генератором ретинальных волн являются *ацетилхолиновые амакриновые клетки (starburst cells)* сетчатки (Feller et al., 1997); блокада ацетилхолиновой передачи приводит к нарушению нормальной сегрегации слоев НКТд (Penn et al., 1998); сходные результаты показаны у животных, нокаутных по гену, кодирующему $\beta 2$ -субъединицу никотинового ацетилхолинового рецептора (Rossi et al., 2001; Muir-Robinson et al., 2002). Эти факты еще раз подтверждают предположение о роли спонтанной коррелированной активности в формировании колонок на ранних этапах развития.

Контраргументом гипотезы о роли ретинальных волн в развитии корковых колонок стали результаты исследований, выявивших сохранение в коре периодического паттерна распределения колонок глазодоминантности и ЦО-блобов у животных, бинокулярно энуклеированных до того возраста, когда геникулятные аксоны начинают прорастать в кору: хорьки — в возрасте между P0 и P18 (Crowley, Katz, 1999), макаки — в возрасте E81 и E120 (Kuljis, Rakic, 1990). Не отрицая того факта, что ретинальные волны могут играть важную контролируемую роль в процессе сегрегации, авторы тем не менее предположили, что формирование корковых колонок не обязательно требует специфических паттернов коррелированной ретинальной активности, но скорее опирается на внутренние молекулярные сигналы самой коры (Crowley, Katz, 1999). Это предположение было усилено данными о существовании в первичной зрительной коре когерентной активности клеточных ансамблей, расположенных на расстоянии около 1000 μm друг от друга, на сроках развития, предшествующих началу критического периода (Crowley, Katz, 1999; Chiu, Weliky, 2001, 2002; Sengpiel, Kind, 2002;

Cai et al., 2005; Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2006; Huberman et al., 2006). Параллельно с этим в развивающейся коре были обнаружены молекулярные маркеры, синтезируемые еще до прорастания геникуло-кортикальных афферентов, — своеобразные внутренние детерминанты, что положило начало развитию *молекулярной модели формирования корковых колонок* (Crowley, Katz, 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Feller, Scanziani, 2005). Одними из основных кандидатов на роль этих маркеров на сегодняшний день принято считать многочисленные транскрипционные факторы и эфриновые рецепторы (Cabelli et al., 1997; Frisén et al., 1999; Feller, Scanziani, 2005). В данном обзоре я не буду останавливаться на роли транскрипционных факторов и эфринов в общем формировании церебральной коры, поскольку этому вопросу уже посвящено множество информативных обзоров (Flanagan, Vanderhaeghen, 1998; Sur, Rubenstein, 2005; Sansom, Livesey, 2009; Barber, Pierani, 2016; Cramer, Miko, 2019). В целом эфриновые рецепторы и их лиганды отвечают за развитие онтогенетических колонок во время радиальной миграции; у мышей, мутантных по эфриновым рецепторам класса A (*EfnA knockout mice*), развитие этих корковых колонок изменено по причине нарушения латеральной дисперсии клеток (Torii et al., 2009).

Согласно молекулярной модели, геникулятные афференты от глазоспецифичных слоев НКТд никогда не бывают полностью перекрытыми в коре, т.к. с самого начала приходят в некоторые генетически детерминированные локусы (Crowley, Katz, 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Cai et al., 2005; Feller, Scanziani, 2005). И одним из сильнейших аргументов в пользу молекулярной гипотезы является сохранение сегрегации колонок глазодоминантности при бинокулярной энуклеации (Crowley, Katz, 1999; Katz, Crowley, 2002; Feller, Scanziani, 2005).

Однако, сопоставляя конкурентную и молекулярную модели развития колонок, стоит отметить, что, во-первых, энуклеацию в выше обозначенных исследованиях (Kuljis, Rakic, 1990; Crowley, Katz, 1999) проводили уже *после* того срока, когда ретинальные волокна полностью прорастут в НКТд (у хорьков это период E43-E47 (Cucchiari, Guillery, 1984), у макаки — период E65-E110 (Rakic, 1977)). Таким образом, к моменту энуклеации ретинальные волны уже могли оказать влияние на

формирующееся НКТд и иные таламические и неталамические зрительные ядра. Во-вторых, как справедливо отмечено в работе (Feller, 2002), бинокулярная энуклеация является не совсем корректной парадигмой для изучения роли ретинальной активности, поскольку в пределах НКТд это приводит к появлению другого типа распространяющейся активности, вызванной обратными связями из коры; при этом активность соседних нейронов коррелирована с высокой степенью. И в-третьих, значительную роль в механизмах онтогенетического формирования корковых колонок отводят плотным контактам (*gap junction*) между нейронами, глиальными клетками. Плотные контакты вовлечены в генерацию ретинальных волн (Kandler, Katz, 1995; Wong et al., 1998), а также в построение колонок: в развивающейся коре выявлены упорядоченные ансамбли глиальных клеток, связанных плотными контактами (Kandler, Katz, 1995; Bittman et al., 1997; Roerig, Feller, 2000), показано взаимодействие между тормозными нейронами, связанными плотными контактами, и ориентационными колонками (Fukuda et al., 2006). Отличительная особенность плотных контактов – независимость от химической синаптической передачи, вследствие чего введение ТТХ не оказывает влияния на их функцию (Kandler, Katz, 1995). Таким образом, ретинальные волны, как минимум, участвуют в механизмах заложения корковых модулей, вероятно, имея при этом главенствующую роль.

Субпластинка и формирование корковых колонок

Говоря о формировании корковых колонок, нельзя не упомянуть о транзитном корковом образовании, которое возникает во время ранней эмбриональной фазы развития (E12-E45, в зависимости от вида (Angevine, Sidman, 1961; Kostovic, Rakic, 1980; Luskin, Shatz, 1985; Jackson et al., 1989; см. обзор Kanold, Luhmann, 2010)) и исчезает с возрастом, – субпластинке (*subplate*). Субпластинка представляет собой нижнюю часть препластинки (*preplate*) или примордиального плексиформного слоя – полосы клеток, расположенной между вентрикулярной зоной и пильной поверхностью (Marin-Padilla, 1971). Нейроны субпластинки не только первыми генерируются в коре, но и участвуют в работе ранних функциональных кортикальных се-

тей; например, у кошки в возрасте E36-E50 нейроны субпластинки отвечают на электрическую стимуляцию оптической хиазмы (Friauf et al., 1990). Было также доказано, что еще до прорастания в кортикальную пластинку таламические афференты терминируются на нейронах субпластинки; этот период был назван “период ожидания” (*waiting period*), поскольку это состояние длится от нескольких дней до нескольких недель (Lund, Mustari, 1977; Rakic, 1977; Shatz, Luskin, 1986). Субпластинка принимает важнейшее участие в построении функциональных карт коры, в том числе в развитии зрительных корковых колонок. Абляция субпластинки с помощью локального введения токсина каиново́й кислоты в позднем пренатальном (E38-E45) или раннем постнатальном периоде (первая неделя жизни) у кошки предотвращает формирование колонок глазодоминантности (Ghosh, Shatz, 1993; Lein et al., 1999; Kanold, Shatz, 2006) и ориентационных колонок (Kanold et al., 2003), а также колонок соматосенсорной коры грызунов (Tolner et al., 2012). Важно отметить, что нейроны субпластинки связаны плотными контактами, образуя специфический колончатый синцитий (*columnar syncytium*) размером 100–125 мкм, который полагается одной из основ будущих корковых колонок (McAllister, 1999; Dupont et al., 2006; Yang et al., 2013). Субпластинка также организует прямые входы к клеткам Кахалы – Ретциуса (Myakhar et al., 2011) – расположенным в маргинальном слое транзитными нейронами, принимающим участие в кортикогенезе (Gil et al., 2014; Kirischuk et al., 2014; Barber, Pierani, 2015; Luhmann et al., 2020). В целом субпластинку полагают своеобразным узловым центром (*hub station*) развивающейся коры, определяющим ее формирование (Kanold, Luhmann, 2010; Kanold et al., 2019).

Несколько слов о связи между зрительными корковыми модулями и третьим проводящим каналом

Как было сказано выше, корковые модули зрительной коры центрируются относительно ЦО-блобов; поэтому, возможно, ЦО-блобы являются специфическими “организаторами” корковых колонок. Поскольку в самом центре ЦО-блобов выявлено ветвление аксонов геникулятных нейронов W (кониоцеллюлярного) типа (см. выше), и так как есть данные в пользу большего вклада в активность

данных структур именно проекций кониоцеллюлярных нейронов (Shostak et al., 2002), можно предположить причинно-следственную взаимосвязь между третьей проводящей системой и модулями первичной зрительной коры. Подтверждением этого предположения являются исследования J. Sharma и соавт. (Sharma et al., 2000), индуцировавших формирование ориентационных колонок в слуховой коре хорьков, после удаления у последних первичной зрительной коры (и, как следствие, ретроградной дегенерации нейронов дорзальных слоев НКТд) и задних холмов, являющихся основным источником афферентации в слуховую кору (Sur et al., 1988). Нейроны слуховых таламических ядер — медиальных коленчатых тел — у этих животных характеризовались клеточными ответами, свойственными W-клеткам вентральных слоев НКТд (Sur et al., 1988; Roe et al., 1993), что указывает на достаточность последних для успешного развития корковых колонок.

Более того, третья проводящая система берет начало от гетерогенной популяции ганглиозных клеток сетчатки, одним из представителей которой являются 2-ярусные ганглиозные клетки (см. обзор Меркульева, 2021). Примечательно, что именно они — основные постсинаптические мишени ацетилхолиновых амакриновых клеток (Famiglietti, 1987; Kolb, 1997) — генераторов ретинальных волн. Еще один важный факт: существуют данные в пользу более раннего развития геникулятного уровня третьего проводящего канала, по сравнению с магноцеллюлярным и парвоцеллюлярным каналами: так, в работе М.Т. Ту и соавт. (1998) показано, что у макаки ламинация НКТд начинается с кониоцеллюлярных нейронов: они сегрегируются в слой на 3–5 дней раньше, чем магноцеллюлярные и парвоцеллюлярные нейроны; а в работе Е.А. Lachica и V.A. Casagrande (1988) выявлено лидирующее формирование ретиногеникулятных ветвлений аксонов кониоцеллюлярных нейронов сетчатки. Таким образом, нейроны третьего проводящего канала, возможно, являются первыми из геникулятных нейронов, кто подвергается воздействию ретинальных волн. Возможно, что это ветвление геникулокорковых аксонов кониоцеллюлярного канала происходит именно в пределах зон коры, экспрессирующих сигнальные молекулы-маркеры центров модулей, но для доказательства этого предположения требуются новые исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, зрительная кора имеет модульное строение; модули закладываются во время независимой от сенсорного опыта стадии развития и окончательно формируются во время критического периода. Общая геометрия корковых модулей не меняется при экспериментальной модификации зрительного окружения, что указывает на независимость процесса их начального заложения от зрительного опыта.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), подпрограмма “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” (47_110_ДРиОК).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Краснощекова Е.И.* Модульная организация нервных центров. СПб, Изд. Санкт-Петербургского Университета. 2007. с. 130.
- Лазарева Н.А., Кожухов С.А., Иванов Р.С., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Цуцкиридзе Д.Ю., Бондарь И.В.* Сравнение ориентационной настройки и ее динамики у нейронов в функциональных доменах первичной зрительной коры. Журнал высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2013. 2: 205–217.
- Меркульева Н.С.* Проводящие каналы зрительной системы. Третий канал. Журнал высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2021. 71: 785–802.
- Меркульева Н.С., Иванов Р.С., Бондарь И.В.* Развитие корковых колонок поля 18 в условиях ритмической световой стимуляции. Сенсор. Сист. 2013. 27: 306–316.
- Меркульева Н.С., Макаров Ф.Н.* Влияние кратковременной и длительной стимуляции мелькающим светом на систему цитохромксидазных модулей слоя IV первичной зрительной коры котят. Рос. Физиол. Журнал. 2008. 94: 557–565.
- Anderson P.A., Olavarria J., Van Sluyters R.C.* The overall pattern of ocular dominance bands in cat visual cortex. J. Neurosci. 1988. 8: 2183–2200.
- Antonini A., Stryker M.P.* Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade. J. Neurosci. 1993. 13: 3549–3573.
- Angevine Jr J.B., Sidman R.L.* Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. Nature. 1961. 192: 766–768.

- Barber M., Pierani A.* Tangential migration of glutamatergic neurons and cortical patterning during development: Lessons from Cajal-Retzius cells. *Dev. Neurobiol.* 2016. 76: 847–881.
- Bartfeld E., Grinvald A.* Relationships between orientation-preference pinwheels, cytochrome oxidase blobs, and ocular-dominance columns in primate striate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. 89: 11905–11909.
- Bittman K., Owens D.F., Kriegstein A.R., LoTurco J.J.* Cell coupling and uncoupling in the ventricular zone of developing neocortex. *J. Neurosci.* 1997. 17: 7037–7044.
- Blakemore C., Van Sluyters R.C.* Innate and environmental factors in the development of the kitten's visual cortex. *J. Physiol.* 1975. 248: 663–716.
- Bonhoeffer T., Kim D.S., Malonek D., Shoham D., Grinvald A.* Optical imaging of the layout of functional domains in area 17 and across the area 17/18 border in cat visual cortex. *Eur. J. Neurosci.* 1995. 7: 1973–1988.
- Boothe R.G., Kiorpes L., Williams R.A., Teller D.Y.* Operant measurements of contrast sensitivity in infant macaque monkeys during normal development. *Vision Res.* 1988. 28: 387–396.
- Boyd J.D., Casagrande V.A.* Relationships between cytochrome oxidase (CO) blobs in primate primary visual cortex (V1) and the distribution of neurons projecting to the middle temporal area (MT). *J. Comp. Neurol.* 1999. 409: 573–591.
- Boyd J.D., Matsubara J.A.* Laminar and columnar patterns of geniculocortical projections in the cat: relationship to cytochrome oxidase. *J. Comp. Neurol.* 1996. 365: 659–682.
- Boyd J.D., Matsubara J.A.* Projections from V1 to lateral suprasylvian cortex: an efferent pathway in the cat's visual cortex that originates preferentially from CO blob columns. *Vis. Neurosci.* 1999. 16: 849–860.
- Bradley A., Freeman R.D.* Contrast sensitivity in children. *Vision Res.* 1982. 22: 953–959.
- Buxhoeveden D.P., Casanova M.F.* The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain.* 2002. 125: 935–951.
- Cabelli R.J., Shelton D.L., Segal R.A., Shatz C.J.* Blockade of endogenous ligands of trkB inhibits formation of ocular dominance columns. *Neuron.* 1997. 19: 63–76.
- Cai D., Rangan A.V., McLaughlin D.W.* Architectural and synaptic mechanisms underlying coherent spontaneous activity in V1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. 102: 5868–5873.
- Callaway E.M., Katz L.* Effects of binocular deprivation on the development of clustered horizontal connections in cat striate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. 88: 745–749.
- Carroll E.W., Wong-Riley M.T.T.* Neuronal uptake and laminar distribution of tripartite aspartate, glutamate, gamma-aminobutyrate and glycine in the prestriate cortex of squirrel monkeys: correlation with levels of cytochrome oxidase activity and their uptake in area 17. *Neurosci.* 1984. 22: 395–412.
- Casagrande V.A.* A third parallel visual pathway to primate area V1. *TINS.* 1994. 17: 305–310.
- Casagrande V.A., Yazar F., Jones K.D., Ding Y.* The morphology of the koniocellular axon pathway in the macaque monkey. *Cereb. Cortex.* 2007. 17: 2334–2345.
- Chiu C., Weliky M.* Relationship of correlated spontaneous activity to functional ocular dominance columns in the developing visual cortex. *Neuron.* 2002. 35: 1123–1134.
- Chiu C., Weliky M.* Spontaneous activity in developing ferret visual cortex *in vivo*. *J. Neurosci.* 2001. 21: 8906–8914.
- Conway B., Boyd J., Stewart T., Matsubara J.* The projection from V1 to extrastriate area 21a: a second patchy efferent pathway that colocalizes with CO blob columns in cat visual cortex. *Cereb. Cortex.* 2000. 10: 149–159.
- Crair M.C., Gillespie D.C., Stryker M.P.* The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. *Science.* 1998. 279: 566–567.
- Crair M.C., Horton J.C., Antonini A., Stryker M.P.* Emergence of ocular dominance columns in cat visual cortex by 2 weeks of age. *J. Comp. Neurol.* 2001. 430: 235–249.
- Crair M.C., Ruthazer E.S., Gillespie D.C., Stryker M.P.* Ocular dominance peaks at pinwheel center singularities of the orientation map in cat visual cortex. *J. Neurophysiol.* 1997. 77: 3381–3385.
- Crair M.C., Ruthazer E.S., Gillespie D.C., Stryker M.P.* Relationship between the ocular dominance and orientation maps in visual cortex of monocularly deprived cats. *Neuron.* 1997. 19: 307–318.
- Cramer K.S., Miko I.J.* Eph-ephrin signaling in nervous system development. *F1000Res.* 2016. 30: F1000.
- Crowley J.C., Katz L.C.* Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nature Neurosci.* 1999. 2: 1125–1130.
- Crowley J.C., Katz L.C.* Early development of ocular dominance columns. *Science.* 2000. 290: 1321–1324.
- Cucchiaro J., Guillery R.W.* The development of the retinogeniculate pathways in normal and albino ferrets. *Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1984. 223: 141–164.
- Daw N.W.* Visual development. New York, Springer. 2006. p. 408.
- DeBruyn E.J., Casagrande V.A., Beck P.D., Bonds A.B.* Visual resolution and sensitivity of single cells in the primary visual cortex (V1) of a nocturnal primate (bush baby): correlations with cortical layers

- and cytochrome oxidase patterns. *J. Neurophysiol.* 1993. 69: 3–18.
- des Rosiers M.H., Sakurada O., Jehle J., Shinohara M., Kennedy C., Sokoloff L.* Functional plasticity in the immature striate cortex of the monkey shown by the [¹⁴C]deoxyglucose method. *Science.* 1978. 200: 447–449.
- Diamond I.T., Conley M., Itoh K., Fitzpatrick D.* Laminar organization of geniculocortical projections in *Galago senegalensis* and *Aotus trivirgatus*. *J. Comp. Neurol.* 1985. 242: 584–610.
- Douglas R.J., Martin K.A.C.* Neuronal circuits of the neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004. 27: 419–451.
- Dupont E., Hanganu I.L., Kilb W., Hirsch S., Luhmann H.J.* Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks. *Nature.* 2006. 439: 79–83.
- Durack J.C., Katz L.C.* Development of horizontal projections in layer 2/3 of ferret visual cortex. *Cereb. Cortex.* 1996. 6: 178–183.
- Everson R.M., Prashanth A.K., Gabbay M., Knight B.W., Sirovich L., Kaplan E.* Representation of spatial frequency and orientation in the visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. 95: 8334–8338.
- Famiglietti E.V.* Starburst amacrine cells in cat retina are associated with bistratified, presumed directionally selective, ganglion cells. *Brain Res.* 1987. 413: 404–408.
- Favorov O.V., Kelly D.G.* Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates: I. Development of afferent connections. *Cereb. Cortex.* 1994. 4: 408–427.
- Feller M.B., Butts D.A., Aaron H.L., Rokhsar D.S., Shatz C.J.* Dynamic processes shape spatiotemporal properties of retinal waves. *Neuron.* 1997. 19: 293–306.
- Feller M.B.* The role of nAChR-mediated spontaneous retinal activity in visual system development. *J. Neurobiol.* 2002. 53: 556–567.
- Feller M.B., Scanziani M.* A precritical period for plasticity in visual cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005. 15: 94–100.
- Fitzpatrick D., Itoh K., Diamond I.T.* The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J. Neurosci.* 1983. 3: 673–702.
- Flanagan J.G., Vanderhaeghen P.* The ephrins and Eph receptors in neural development. *Annu. Rev. Neurosci.* 1998. 21: 309–345.
- Friauf E., McConnell S.K., Shatz C.J.* Functional synaptic circuits in the subplate during fetal and early postnatal development of cat visual cortex. *J. Neurosci.* 1990. 10: 2601–2613.
- Frisén J., Holmberg J., Barbacid M.* Ephrins and their Eph receptors: multitasking directors of embryonic development. *EMBO J.* 1999. 18: 5159–5165.
- Fukuda T., Kosaka T., Singer W., Galuske R.A.W.* Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network. *J. Neurosci.* 2006. 26: 3434–3443.
- Galuske R.A., Singer W.* The origin and topography of long-range intrinsic projections in cat visual cortex: a developmental study. *Cereb. Cortex.* 1996. 6: 417–430.
- Ghisovan N., Nemri A., Shumikhina S., Molotchnikoff S.* Long adaptation reveals mostly attractive shifts of orientation tuning in cat primary visual cortex. *Neurosci.* 2009. 164: 1274–1283.
- Ghosh A., Shatz C.J.* A role for subplate neurons in the patterning of connections from thalamus to neocortex. *Development.* 1993. 117: 1031–1047.
- Gil V., Nocentini S., del Río J.A.* Historical first descriptions of Cajal-Retzius cells: from pioneer studies to current knowledge. *Front. Neuroanat.* 2014. 8: 1–9.
- Gilbert C.D., Wiesel T.N.* Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 1983. 3: 1116–1133.
- Gilbert C.D., Wiesel T.N.* Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 1989. 9: 2432–2442.
- Golding B., Pouchelon G., Bellone C., Murthy S., Di Nardo A.A., Govindan S., Ogawa M., Shimogori T., Lüscher C., Dayer A., Jabaudon D.* Retinal input directs the recruitment of inhibitory interneurons into thalamic visual circuits. *Neuron.* 2014. 81: 1057–1069.
- Hebb D.O.* The organization of behavior. In *The first stage of perception: growth of the assembly.* 1949. Wiley. New York. pp. 60–78.
- Hendrickson A.E., Hunt S.P., Wu J.Y.* Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in monkey striate cortex. *Nature.* 1981. 292: 605–607.
- Hendry S.H., Yoshioka T.* A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Science.* 1994. 264: 575–577.
- Hetherington P.A., Swindale N.V.* Receptive field and orientation scatter studied by tetrode recordings in cat area 17. *Vis. Neurosci.* 1999. 16: 637–652.
- Hooks B.M., Chen C.* Distinct roles for spontaneous and visual activity in remodeling of the retinogeniculate synapse. *Neuron.* 2006. 52: 281–291.
- Horton J.C.* Cytochrome oxidase patches: a new cytoarchitectonic feature of monkey visual cortex. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1984. 304: 199–253.
- Horton J.C., Adams D.L.* The cortical column: a structure without a function. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2005. 360: 837–862.

- Horton J.C., Hocking D.R.* An adult-like pattern of ocular dominance columns in striate cortex of newborn monkeys prior to visual experience. *J. Neurosci.* 1996. 16: 1791–1807.
- Horton J.C., Hocking D.R.* Effect of early monocular enucleation upon ocular dominance columns and cytochrome oxidase activity in monkey and human visual cortex. *Vis. Neurosci.* 1998. 15: 289–303.
- Horton J.C., Hocking D.R.* Monocular core zones and binocular border strips in primate striate cortex revealed by the contrasting effects of enucleation, eyelid suture, and retinal laser lesions on cytochrome oxidase activity. *J. Neurosci.* 1998. 18: 5433–5455.
- Horton J.C., Hocking D.R.* Timing of the critical period for plasticity of ocular dominance columns in macaque striate cortex. *J. Neurosci.* 1997. 17: 3684–3709.
- Horton J.C., Hubel D.H.* Regular patchy distribution of cytochrome oxidase staining in primary visual cortex of macaque monkey. *Nature.* 1981. 292: 762–764.
- Hubel D.H.* Blobs and color vision. *Cell. Biophys.* 1986. 9: 91–102.
- Hubel D.H., Wiesel T.N.* Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1977. 198: 1–59.
- Hubel D.H., Wiesel T.N.* Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat visual cortex. *J. Physiol.* 1962. 160: 106–154.
- Hubel D.H., Wiesel T.N.* Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *J. Comp. Neurol.* 1974. 158: 267–293.
- Hubel D.H., Wiesel T.N., LeVay S.* Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Phil. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1977. 278: 377–409.
- Hübener M., Shoham D., Grinvald A., Bonhoeffer T.* Spatial relationships among three columnar systems in cat area 17. *J. Neurosci.* 1997. 17: 9270–9284.
- Huberman A.D., Speer C.M., Chapman B.* Spontaneous retinal activity mediates development of ocular dominance columns and binocular receptive fields in V1. *Neuron.* 2006. 52: 247–254.
- Issa N.P., Trachtenberg J.T., Chapman B., Zaks K.R., Stryker M.P.* The critical period for ocular dominance plasticity in ferret visual cortex. *J. Neurosci.* 1999. 19: 6965–6978.
- Issa N.P., Trepel C., Stryker M.P.* Spatial frequency maps in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 2000. 20: 8604–8514.
- Jackson C.A., Peduzzi J.D., Hickey T.L.* Visual cortex development in the ferret. I. Genesis and migration of visual cortical neurons. *J. Neurosci.* 1989. 9: 1242–1253.
- Kageyama G.H., Wong-Riley M.* The localization of cytochrome oxidase in the LGN and striate cortex of postnatal kittens. *J. Comp. Neurol.* 1986. 243: 182–194.
- Kandler K., Katz L.C.* Neuronal coupling and uncoupling in the developing nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1995. 5: 98–105.
- Kanold P.O., Deng R., Meng X.* The integrative function of silent synapses on subplate neurons in cortical development and dysfunction. *Front. Neuroanat.* 2019. 13: 41.
- Kanold P.O., Kara P., Reid R.C., Shatz C.J.* Role of subplate neurons in functional maturation of visual cortical columns. *Science.* 2003. 301: 521–525.
- Kanold P.O., Luhmann H.J.* The subplate and early cortical circuits. *Annu. Rev. Neurosci.* 2010. 33: 23–48.
- Kanold P.O., Shatz C.J.* Subplate neurons regulate maturation of cortical inhibition and outcome of ocular dominance plasticity. *Neuron.* 2006. 51: 627–638.
- Kaschube M., Schnabel M., Löwel S., Coppola D.M., White L.E., Wolf F.* Universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex. *Science.* 2010. 330: 1113–1116.
- Kaschube M., Wolf F., Puhmann M., Rathjen S., Schmidt K.-F., Geisel T., Löwel S.* The pattern of ocular dominance columns in cat primary visual cortex: intra- and interindividual variability of column spacing and its dependence on genetic background. *Europ. J. Neurosci.* 2003. 18: 3215–3266.
- Kaskan P.M., Lu H.D., Dillenburger B.C., Roe A.W., Kaas J.H.* Intrinsic-signal optical imaging reveals cryptic ocular dominance columns in primary visual cortex of New World owl monkeys. *Front. Neurosci.* 2007. 1: 67–75.
- Katz L.C., Crowley J.C.* Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nat Rev Neurosci.* 2002. 3: 34–42.
- Kawano J.* Cortical projections of the parvocellular laminae C of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: an anterograde wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase study. *J. Comp. Neurol.* 1998. 392: 439–457.
- Kirschuk S., Luhmann H.J., Kilb W.* Cajal-Retzius cells: Update on structural and functional properties of these mystic neurons that bridged the 20th century. *Neuroscience.* 2014. 275: 33–46.
- Kolb H.* Amacrine cells of the mammalian retina: neurocircuitry and functional roles. *Eye (Lond).* 1997. 11: 904–923.
- Kostovic I., Rakic P.* Cytology and time of origin of interstitial neurons in the white matter in infant and adult human and monkey telencephalon. *J. Neurocytol.* 1980. 9: 219–242.
- Kremkow J., Jin J., Wang Y., Alonso J.M.* Principles underlying sensory map topography in primary visual cortex. *Nature.* 2016. 533: 52–57.

- Kuljis R.O., Rakic P.* Hypercolumns in primate visual cortex can develop in the absence of cues from photoreceptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. 87: 5303–5306.
- Lachica E.A., Casagrande V.A.* Development of primate retinogeniculate axon arbors. *Vis Neurosci.* 1988. 1: 103–123.
- Lachica E.A., Casagrande V.A.* Direct W-like geniculate projections to the cytochrome oxidase (CO) blobs in primate visual cortex: axon morphology. *J. Comp. Neurol.* 1992. 319: 141–158.
- Landisman C.E., Ts'o D.Y.* Color processing in macaque striate cortex: electrophysiological properties. *J. Neurophysiol.* 2002. 87: 3138–3151.
- Landisman C.E., Ts'o D.Y.* Color processing in macaque striate cortex: relationships to ocular dominance, cytochrome oxidase, and orientation. *J. Neurophysiol.* 2002. 87: 3126–3137.
- Lein E.S., Finney E.M., McQuillen P.S., Shatz C.J.* Subplate neuron ablation alters neurotrophin expression and ocular dominance column formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. 96: 13491–13495.
- LeVay S., Hubel D.H., Wiesel T.N.* The pattern of ocular dominance columns in macaque visual cortex revealed by a reduced silver stain. *J. Comp. Neurol.* 1975. 159: 559–576.
- LeVay S., Stryker M.P., Shatz C.J.* Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: a quantitative study. *J. Comp. Neurol.* 1978. 179: 223–244.
- LeVay S., Wiesel T.N., Hubel D.* The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J. Comp. Neurol.* 1980. 191: 1–51.
- Lewis T.L., Maurer D.* Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children. *Dev. Psychobiol.* 2005. 46: 163–183.
- Linden D.C., Guillery R.W., Cucchiari J.* The dorsal lateral geniculate nucleus of the normal ferret and its postnatal development. *J. Comp. Neurol.* 1981. 203: 189–211.
- Livingstone M.S., Hubel D.H.* Thalamic inputs to cytochrome oxidase-rich regions in monkey visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1982. 79: 6098–6101.
- Lorente de No R.* The cerebral cortex: architecture, intracortical connections, and motor projections. In: *Physiology of the nervous system.* Oxford University Press. 1938. pp. 291–339.
- Löwel S., Singer W.* The pattern of ocular dominance columns in flatmounts of the cat visual cortex. *Exp. Brain Res.* 1987. 68: 661–666.
- Luhmann H.J., Kilb W., Kirischuk S.* In *Synapse Development and Maturation (Second Edition) Comprehensive Developmental Neuroscience.* 2020. pp. 485–505. Chapter 22. Cajal–Retzius and subplate cells: transient cortical neurons and circuits with long-term impact.
- Luhmann H.J., Singer W., Martínez-Millán L.* Horizontal interactions in cat striate cortex: I. Anatomical substrate and postnatal development. *Eur. J. Neurosci.* 1990. 2: 344–357.
- Lund R.D., Mustari M.J.* Development of the geniculocortical pathway in rats. *J. Comp. Neurol.* 1977. 173: 289–306.
- Luskin M.B., Shatz C.J.* Neurogenesis of the cat's primary visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 1985. 242: 611–631.
- Malach R., Amir Y., Harel M., Grinvald A.* Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. 90: 10469–10473.
- Malach R., Tootell R.B., Malonek D.* Relationship between orientation domains, cytochrome oxidase stripes, and intrinsic horizontal connections in squirrel monkey area V2. *Cereb. Cortex.* 1994. 4: 151–165.
- Maldonado P.E., Gödecke I., Gray C.M., Bonhoeffer T.* Orientation selectivity in pinwheel centers in cat striate cortex. *Science.* 1997. 276: 1551–1555.
- Marin-Padilla M.* Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (*Felis domestica*). A Golgi study. I. The primordial neocortical organization. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 1971. 134: 117–145.
- Mastronarde D.N.* Correlated firing of retinal ganglion cells. *Trends Neurosci.* 1983. 12: 75–80.
- Mayer D.L., Dobson V.* Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking. *Vision Res.* 1982. 22: 1141–1151.
- McAllister A.K.* Subplate neurons: a missing link among neurotrophins, activity, and ocular dominance plasticity? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. 96: 13600–12602.
- McGuire B.A., Hornung J.-P., Gilbert C.D., Wiesel T.N.* Pattern of synaptic input to layer 4 of cat striate cortex. *J. Neurosci.* 1984. 4: 3021–3033.
- Merkulyeva N., Mikhalkin A., Bondar I.* Influence of rhythmic light stimulation on orientation signal within visual cortex columns in the cat. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2019. 79: 225–231.
- Meister M., Wong R.O., Baylor D.A., Shatz C.J.* Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. *Science.* 1991. 252: 939–943.
- Mountcastle V.B.* Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J. Neurophysiol.* 1957. 20: 408–434.
- Mountcastle V.B.* The columnar organization of the neocortex. *Brain* 1997. 120: 701–722.

- Muir-Robinson G., Hwang B.J., Feller M.B.* Retinogeniculate axons undergo eye-specific segregation in the absence of eye-specific layers. *J. Neurosci.* 2002. 22: 5259–5264.
- Murphy K.M., Duffy K.R., Jones D.G., Mitchell D.E.* Development of cytochrome oxidase blobs in visual cortex of normal and visually deprived cats. *Cereb. Cortex.* 2001. 11: 122–135.
- Murphy K.M., Jones D.G., Van Sluyters R.C.* Cytochrome-oxidase blobs in cat primary visual cortex. *J. Neurosci.* 1995. 15: 4196–4208.
- Murphy K.M., Van Sluyters R.C., Jones D.G.* Cytochrome-oxidase activity in cat visual cortex: is it periodic? *Soc Neurosci. Abstr.* 1990. 16: 292.
- Myakhar O., Unichenko P., Kirischuk S.* GABAergic projections from the subplate to Cajal-Retzius cells in the neocortex. *Neuroreport.* 2011. 22: 525–529.
- Ohki K., Chung S., Kara P., Hübener M., Bonhoeffer T., Reid R.C.* Highly ordered arrangement of single neurons in orientation pinwheels. *Nature.* 2006. 442: 925–928.
- Patterson C.A., Wissig S.C., Kohn A.* Distinct effects of brief and prolonged adaptation on orientation tuning in primary visual cortex. *J. Neurosci.* 2013. 33: 532–543.
- Penn A.A., Riquelme P.A., Feller M.B., Shatz C.J.* Competition in retinogeniculate patterning driven by spontaneous activity. *Science.* 1998. 279: 2108–2112.
- Preuss T.M., Kaas J.H.* Cytochrome oxidase blobs and other characteristics of primary visual cortex in a lemuroid primate, *Cheirogaleus medius*. *Brain Behav. Evol.* 1996. 47: 103–112.
- Rakic P.* Confusing cortical columns. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. 105: 12099–12100.
- Rakic P.* Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. 92: 11323–11327.
- Rakic P.* Specification of cerebral cortical areas. *Science.* 1988. 241: 170–176.
- Rakic P.* Prenatal development of the visual system in rhesus monkey. *Phil. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1977. 278: 245–260.
- Rakic P.* Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey. *Nature.* 1976. 261: 467–471.
- Ramo A.S., Campbell G., Shatz C.J.* Dendritic growth and remodeling of cat retinal ganglion cells during fetal and postnatal development. *J. Neurosci.* 1988. 8: 4239–4261.
- Ramón y Cajal S.* Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Ed. française rev. & mise à jour par l'auteur, tr. de l'espagnol par L. Azoulay. Paris. Maloine. 1909.
- Rathjen S., Löwel S.* Early postnatal development of functional ocular dominance columns in cat primary visual cortex. *Neuroreport.* 2000. 11: 2363–267.
- Rathjen S., Schmidt K.E., Löwel S.* Postnatal growth and column spacing in cat primary visual cortex. *Exp. Brain Res.* 2003. 149: 151–158.
- Ringach D.L., Shapley R.M., Hawken M.J.* Orientation selectivity in macaque V1: diversity and laminar dependence. *J. Neurosci.* 2002. 22: 5639–5651.
- Rockland K.S.* Five points on columns. *Front Neuroanat.* 2010. 4: 1–10.
- Rockland K.S., Lund J.S.* Widespread periodic intrinsic connections in the tree shrew visual cortex. *Science.* 1982. 215: 1532–1534.
- Roe A.W., Garraghty P.E., Esguerra M., Sur M.* Experimentally induced visual projections to the auditory thalamus in ferrets: evidence for a W cell pathway. *J. Comp. Neurol.* 1993. 334: 263–280.
- Roerig B., Feller M.B.* Neurotransmitters and gap junctions in developing neural circuits. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2000. 32: 86–114.
- Rossi F.M., Pizzorusso T., Porciatti V., Marubio L.M., Maffei L., Changeux J.P.* Requirement of the nicotinic acetylcholine receptor beta 2 subunit for the anatomical and functional development of the visual system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. 98: 6453–6458.
- Ruthazer E.S., Baker G.E., Stryker M.P.* Development and organization of ocular dominance bands in primary visual cortex of the sable ferret. *J. Comp. Neurol.* 1999. 407: 151–65.
- Ruthazer E.S., Stryker M.P.* The role of activity in the development of long-range horizontal connections in area 17 of the ferret. *J. Neurosci.* 1996. 15: 7253–7269.
- Sansom S.N., Livesey F.J.* Gradients in the brain: the control of the development of form and function in the cerebral cortex. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2009. 1: a002519.
- Sengpiel F., Kind P.C.* The role of activity in development of the visual system. *Curr. Biol.* 2002. 12: R818–R826.
- Sesma M.A., Casagrande V.A., Kaas J.H.* Cortical connections of area 17 in tree shrews. *J. Comp. Neurol.* 1984. 230: 337–351.
- Shapley R., Hawken M., Ringach D.L.* Dynamics of orientation selectivity in the primary visual cortex and the importance of cortical inhibition. *Neuron.* 2003. 38: 689–699.
- Sharma J., Angelucci A., Sur M.* Induction of visual orientation modules in auditory cortex. *Nature.* 2000. 404: 841–847.
- Sharon D., Jancke D., Chavane F., Na'aman S., Grinvald A.* Cortical response field dynamics in cat visual cortex. *Cereb. Cortex.* 2007. 17: 2866–2877.
- Shatz C.J., Lindstrom S., Wiesel T.N.* The distribution of afferents representing the right and left eyes in

- the cat's visual system. *Brain Res.* 1977. 131: 103–116.
- Shatz C.J., Luskin M.B.* The relationship between the geniculocortical afferents and their cortical target cells during development of the cat's primary visual cortex. *J. Neurosci.* 1986. 6: 3655–3668.
- Shevelev I.A., Eysel U.T., Lazareva N.A., Sharaev G.A.* The contribution of intracortical inhibition to dynamics of orientation tuning in cat striate cortex neurons. *Neurosci.* 1998. 84: 11–23.
- Shevelev I.A., Sharaev G.A., Lazareva N.A., Novikova R.V., Tikhomirov A.S.* Dynamics of orientation tuning in the cat striate cortex neurons. *Neurosci.* 1993. 56: 865–876.
- Shmuel A., Grinvald A.* Functional organization for direction of motion and its relationship to orientation maps in cat area 18. *J. Neurosci.* 1996. 16: 6945–6964.
- Shoham D., Hübener M., Schultze S., Grinvald A., Bonhoeffer T.* Spatio-temporal frequency domains and their relation to cytochrome oxidase staining in cat visual cortex. *Nature.* 1997. 385: 529–533.
- Shostak Y., Ding Y., Mavity-Hudson J., Casagrande V.A.* Cortical synaptic arrangements of the third visual pathway in three primate species: *Macaca mulatta*, *Saimiri sciureus*, and *Aotus trivirgatus*. *J. Neurosci.* 2002. 22: 2885–2893.
- Silverman M.S., Groszof D.H., De Valois R.L., Elfar S.D.* Spatial-frequency organization in primate striate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. 86: 711–715.
- Stepanyants A., Martinez L.M., Ferecskó A.S., Kisvárdy Z.F.* The fractions of short- and long-range connections in the visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106: 3555–3560.
- Stewart T.H., Boyd J.D., Matsubara J.A.* Organization of efferent neurons in area 19: the projection to extrastriate area 21a. *Brain Res.* 2000. 881: 47–56.
- Stryker M.P., Harris W.A.* Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 1986. 6: 2117–2133.
- Sur M., Garraghty P.E., Roe A.W.* Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science.* 1988. 242: 1437–1441.
- Sur M., Rubenstein J.L.R.* Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science.* 2005. 310: 805–810.
- Swindale N.V., Grinvald A., Shmuel A.* The spatial pattern of response magnitude and selectivity for orientation and direction in cat visual cortex. *Cereb. Cortex.* 2003. 13: 225–238.
- Szentágothai J.* The modular architectonic principle of neural centers. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1983. 98: 11–61.
- Tolner E.A., Sheikh A., Yukin A.Y., Kaila K., Kanold P.O.* Subplate neurons promote spindle bursts and thalamocortical patterning in the neonatal rat somatosensory cortex. *J. Neurosci.* 2012. 32: 692–702.
- Tootell R.B., Hamilton S.L., Silverman M.S.* Topography of cytochrome oxidase activity in owl monkey cortex. *J. Neurosci.* 1985. 5: 2786–2800.
- Tootell R.B., Hamilton S.L., Silverman M.S., Switkes E.* Functional anatomy of macaque striate cortex. I. Ocular dominance, binocular interactions, and baseline conditions. *J. Neurosci.* 1988. 8: 1500–1530.
- Tootell R.B., Hamilton S.L., Switkes E.* Functional anatomy of macaque striate cortex. IV. Contrast and magno-parvo streams. *J. Neurosci.* 1988. 8: 1594–1609.
- Tootell R.B., Silverman M.S., Hamilton S.L., De Valois R.L., Switkes E.* Functional anatomy of macaque striate cortex. III. Color. *J. Neurosci.* 1988. 8: 1569–1593.
- Tootell R.B., Silverman M.S., Hamilton S.L., Switkes E., De Valois R.L.* Functional anatomy of macaque striate cortex. V. Spatial frequency. *J. Neurosci.* 1988. 8: 1610–1624.
- Torii M., Hashimoto-Torii K., Levitt P., Rakic P.* Integration of neuronal clones in the radial cortical columns by EphA and ephrin-A signalling. *Nature.* 2009. 461: 524–528.
- Ty M.T., Hendrickson A.E., Hendry S.H.C.* Aggregation and innervation of koniocellular neurons in macaque LGN: initial events in laminar organization. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1998. 24: 308.
- Valverde Salzmann M.F., Bartels A., Logothetis N.K., Schüz A.* Color blobs in cortical areas V1 and V2 of the new world monkey *Callithrix jacchus*, revealed by non-differential optical imaging. *J. Neurosci.* 2012. 32: 7881–7894.
- Vanni M.P., Provost J., Casanova C., Lesage F.* Bimodal modulation and continuous stimulation in optical imaging to map direction selectivity. *Neuroimage.* 2010. 49: 1416–1431.
- Warland D.K., Huberman A.D., Chalupa L.M.* Dynamics of spontaneous activity in the fetal macaque retina during development of retinogeniculate pathways. *J. Neurosci.* 2006. 26: 5190–5197.
- Weber J.T., Huerta M.F., Kaas J.H., Harting J.K.* The projections of the lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey: studies of the interlaminar zones and the S layers. *J. Comp. Neurol.* 1983. 213: 135–145.
- Weinrich M., Zrenner E.* Color-opponent mechanisms in cat retinal ganglion cells. In *Color Vision: Physiology and Psychophysics* (eds. *J. Mollon and L. Sharpe*). Academic Press. New York. 1983. pp. 183–194.
- Weliky M., Katz L.C.* Disruption of orientation tuning in visual cortex by artificially correlated neuronal activity. *Nature.* 1997. 386: 680–685.

- Weliky M., Bosking W.H., Fitzpatrick D.* A systematic map of direction preference in primary visual cortex. *Nature*. 1996. 379: 725–728.
- Wiesel T.N., Hubel D.H.* Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J. Neurophysiol.* 1965. 28: 1029–1040.
- Wiesel T.N., Hubel D.H.* Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens. *J. Neurophysiol.* 1965. 28: 1060–1072.
- Wiesel T.N., Hubel D.H.* Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J. Neurophysiol.* 1963. 26: 1003–1017.
- Willshaw D.J., von der Malsburg C.* How patterned neural connections can be set up by self-organization. *Proc. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1976. 194: 431–445.
- Wong R.O.* Retinal waves and visual system development. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999. 22: 29–47.
- Wong R.O., Meister M., Shatz C.J.* Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina. *Neuron*. 1993. 11: 923–938.
- Wong W.T., Sanes J.R., Wong R.O.* Developmentally regulated spontaneous activity in the embryonic chick retina. *J. Neurosci.* 1998. 18: 8839–8852.
- Wong-Riley M.T.T., Hevner R.F., Cutlan R., Earnest M., Egan R., Frost J., Nguyen T.* Cytochrome oxidase in the human visual cortex: distribution in the developing and the adult brain. *Vis. Neurosci.* 1993. 10: 41–58.
- Yabuta N.H., Callaway E.M.* Functional streams and local connections of layer 4C neurons in primary visual cortex of the macaque monkey. *J. Neurosci.* 1998. 18: 9489–9499.
- Yang J.-W., An A., Sun J.-J., Reyes-Puerta V., Kindler L., Berger T., Kilb W., Luhmann H.J.* Thalamic network oscillations synchronize ontogenetic columns in the newborn rat barrel cortex. *Cereb. Cortex*. 2013. 23: 1299–1316.

PRIMARY VISUAL CORTEX MODULES IN MAMMALS

N. S. Merkulyeva[#]

Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint-Petersburg, Russia

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

The structural and functional units of the visual cortex are columns or modules being regularly distributed over the tangential cortical surface. These modules are organized by the neuronal assemblies having the similarity in cellular response properties and/or chemism. An establishment and an initial formation of cortical columns is occurred during ontogenesis period that is independent upon the visual experience. The maturation of cortical columns is under an influence of visual experience. I review the classification of cortical columns and the main period of their ontogenetic development. I also present some facts about possible link between the columnar development and the third visual channel.

Keywords: visual cortex, cortical modules, orientational column, directional column, CO blobs, ontogenesis

*Электромагнитный мир как подлинная реальность
А.А. Ухтомский “О временно-пространственном
комплексе, или хронотопе” 1925*

СЛАБОЕ СТАТИЧЕСКОЕ МАГНИТНОЕ ПОЛЕ: ВОЗДЕЙСТВИЕ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

© 2022 г. Е. А. Никитина^{1, 2, *}, С. А. Васильева^{1, 2}, Б. Ф. Щеголев¹, Е. В. Савватеева-Попова¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии
им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия
*e-mail: 21074@mail.ru

Поступила в редакцию 24.11.2021 г.

После доработки 15.02.2022 г.

Принята к публикации 27.06.2022 г.

Непрерывно меняющееся магнитное поле Земли и его постоянное воздействие на жизнедеятельность всех живых организмов обуславливает важность и востребованность исследования магнитобиологических эффектов. Незаслуженно малоизученным остается влияние слабых магнитных полей, в особенности слабого статического магнитного поля, на живые объекты. Биологические эффекты слабых магнитных полей обусловлены химическими процессами, в которых участвуют радикалы, ион-радикалы и парамагнитные частицы. Поскольку ослабление магнитного поля является стрессорным фактором для организма, а при формировании организменной стресс-реакции важнейшую регуляторную функцию выполняет нервная система, настоящий обзор посвящен рассмотрению влияния слабого статического магнитного поля на функционирование нервной системы. Обобщены собственные и литературные данные, согласно которым слабые статические магнитные поля влияют на ключевые биологические процессы, такие как экспрессия генов, пролиферация и дифференцировка клеток, апоптоз, а также на поведение организма. Отдельное внимание уделено терапевтическому потенциалу слабых магнитных полей для клинического использования при нейрологических патологиях.

Ключевые слова: слабое статическое магнитное поле, магниторецепция, нервная система, магнитобиология, нейропатологии

DOI: 10.31857/S0044467722060077

ВВЕДЕНИЕ

Все живые организмы находятся в непрерывном взаимодействии с внешней средой, постоянно испытывают воздействие неблагоприятных факторов, вызывающих различные нарушения. Помимо специфической реакции на каждое конкретное воздействие, в клетках возникают и неспецифические изменения (Мамон и др., 1999). Изменение тех или иных факторов среды может вызвать состояние физиологического стресса, характеризующееся модификацией метаболизма и сбоем в функционировании генома. Одними

из важнейших факторов воздействия внешней среды являются электромагнитные излучения. Об их значимости писал еще А.А. Ухтомский: “На глазах нашего поколения мир явлений, определяющихся целиком законами трехмерной геометрии, а затем и мир событий, определяющихся однозначно законами классической механики, встали в положение узких провинций посреди событий, подчиненных законам электромагнитного мира” (Ухтомский, 1950).

Однако с биологической точки зрения электромагнитные поля низкой интенсивно-

сти являются одними из самых плохо изученных, хотя они способны оказывать заметное воздействие на живые организмы, в том числе и на человека. Такие поля возникают при работе линий электропередач, радиорелейных линий, различного технического оборудования, электродвигателей машин и механизмов, промышленного оборудования, транспорта и т.д. (так называемые техногенные поля), действие которых непосредственно накладывается на естественное геомагнитное поле в месте нахождения биологического объекта. С другой стороны, изменения естественного геомагнитного поля в сторону его уменьшения наблюдаются при нахождении биологических объектов в местах, обладающих свойствами экранирования внешнего магнитного поля (диспетчерские пункты, здания, построенные с использованием стальной арматуры (Binhi, Prato, 2017), гибридные автомобили (Karabetsos et al., 2014), электропоезда (Jalilian et al., 2017), подводные лодки и т.д.).

Отдельную важную проблему представляют космические полеты, при которых человек определенное время находится под воздействием значительно ослабленного, за счет удаления от Земли, геомагнитного поля (Binhi, Prato, 2017). И в сегодняшних реалиях это не только экипажи кораблей, но и представители туристической и киноиндустрии. Как пишет The New York Times от 18 октября 2021 года, “12-дневное путешествие, организованное российским космическим агентством “Роскосмос”, стало последним шагом, призванным продемонстрировать, что такие пункты назначения, как Международная космическая станция, не являются исключительной компетенцией правительственных астронавтов” (Roulette, 2021).

Наиболее пагубное влияние слабые магнитные поля в первую очередь способны оказывать на нервную систему, воздействуя на общие биохимические реакции организма, потенциал действия и проводимость нейронов, что может приводить к развитию различных патологий. Для современной нейрофизиологии и медицины крайне насущным и востребованным является изучение предпосылок возникновения социально значимых болезней, в том числе нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) и геномных болезней, зачастую возникающих спорадически и являющихся полигенными синдромами (Савватеева-Попова и др., 2015). Эти заболевания являются результатом сложного взаимодействия не-

благоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, предрасполагающих к развитию болезни. Среди факторов, провоцирующих возникновение подобных заболеваний, большое значение имеют различные внешние стрессорные воздействия (Никитина и др., 2017).

В связи с этим задачей настоящей статьи явилось обобщение результатов собственных исследований и литературных данных о влиянии слабых статических магнитных полей на широкий спектр физиологических и молекулярно-клеточных характеристик у различных организмов и возможности применения таких полей в терапии нейропатологий.

Слабое магнитное поле

Магнитное поле всегда возникает вокруг движущихся электрических зарядов или при взаимодействии тел, обладающих магнитным моментом. Величина магнитного поля характеризуется векторной величиной — магнитной индукцией. На живые организмы постоянно действует естественный электромагнитный фон. Его основным источником является магнитное поле (МП) Земли, наличием которого наша планета в значительной мере обязана своему ядру. Величина магнитной индукции этого статического (слабо меняющегося во времени) поля меняется в зависимости от градуса широты, увеличиваясь к полюсам и уменьшаясь у экватора (70–35 мкТл), составляя на широте Санкт-Петербурга ~50 мкТл (Zhadin, 2001).

Кроме воздействия статических магнитных полей (СМП) все живые организмы на Земле подвергаются и воздействиям различных переменных магнитных полей. Переменные магнитные поля носят в основном техногенный характер, их источником являются переменные электрические токи. Кроме того, такие поля могут возникать и от заряженных частиц солнечного ветра и, частично, космических лучей (Vidotto, 2021).

Не подлежит сомнению, что природа воздействия статического и переменного магнитных полей на биологические объекты различна. А раз так, то и изучать особенности их влияния на различные системы биологических объектов необходимо отдельно. При видимой простоте проведения экспериментов с переменными магнитными полями необходимо учитывать, что такие эксперименты осуществляются на фоне уже действующего, разного для различных мест проведения,

статического геомагнитного поля. И для корректного толкования результатов экспериментов необходимо вычленять из конечных данных результат действия статического геомагнитного поля, если оба они способны воздействовать на одни и те же структуры биологического объекта. Обычно же этого не делают, молчаливо предполагая, что результат воздействия статического магнитного поля Земли мал. Однако каждый раз для конкретного биологического объекта в рамках проводимого эксперимента это необходимо доказывать.

Активный интерес к изучению биофизического воздействия различных МП возник сравнительно недавно в связи с интенсивным развитием пилотируемых космических полетов, а также со значительным ростом электромагнитного загрязнения среды. Именно тогда биологи обратились к различным возможностям физического моделирования различных МП. При этом необходимо учитывать, что определенные биологические эксперименты можно было проводить с использованием инкубационных камер или термокамер, что существенно ограничивало как размеры установок для моделирования различных МП, так и возможности их контролируемой регулировки и непосредственных измерений. Нужны были новые материалы, эффективно экранирующие биологические объекты от внешних переменных МП и одновременно способные эффективно и регулируемо изменять и статические МП. Кроме того, такие материалы должны были быть инертны к наполнению инкубационных камер и нечувствительны к температурным воздействиям в термокамерах.

В начале XXI века такой “экранирующий” материал АМАГ-172 на основе магнитомягких нанокристаллических соединений был создан (Кузнецов и др., 2008) специально для экранирования переменных электромагнитных полей. Однако в дальнейшем оказалось, что такой материал способен в значительной степени ослаблять и статическое магнитное поле Земли. Магнитомягкие материалы искажают геометрию магнитного поля, создавая сгущение магнитных силовых линий в самом материале и их разрежение внутри камеры, что и дает ослабление СМП Земли, фиксируемое магнитометрами. Это дало возможность изготавливать и использовать достаточно удобные для проведения экспериментов компактные и легкопереносимые экранирующие камеры, которые оказались

способны эффективно экранировать переменные МП, а также позволили получать значительное ослабление СМП Земли. Изготовленные цилиндрические камеры с таким экранирующим покрытием позволяли ослаблять статическое геомагнитное поле внутри камеры по сравнению с внешним МП Земли в десятки и сотни раз. Все измерения МП были выполнены с помощью магнитометров Fluxmaster (Stefan Mayer Instruments, Dinslaken, Германия) (1 нТл–200 мкТл с разрешением 1 нТл) и НВ0302.1А (Санкт-Петербург, Россия) (0.1 мкТл–100 мкТл с разрешением 0.1 мкТл).

Таким образом, впервые появилась возможность контролируемо, за счет варьирования количества обмоток экранирующего материала, работать с ослабленными СМП Земли, в том числе и в различного рода инкубаторах и термостатах, к которым этот материал нечувствителен. Все это позволило в лабораторных условиях физически обоснованно моделировать и изучать состояние различных биологических объектов при разделенном воздействии переменного и постоянного магнитных полей, что является принципиально важным, например, для планируемых долгосрочных космических полетов.

Статические магнитные поля подразделяют на слабые (<1 мТл), средние (от 1 мТл до 1 Тл), сильные (от 1 Тл до 20 Тл) и сверхсильные (>20 Тл) (Zhang X. et al., 2017). Такие поля обладают огромной проникающей способностью в живые организмы, пронизывая все ткани и клетки без исключения. Таким образом, весь генезис биологических объектов на Земле происходит в присутствии и под воздействием СМП. Однако необходимо отметить, что МП Земли все же медленно, но изменяется. Так, за длительный временной интервал наблюдений геомагнитного поля выявлено постепенное уменьшение величины индукции этого поля, а также значительные смещения магнитных полюсов (Deng et al., 2021).

Жизнь на Земле всегда существовала и развивалась в условиях хотя и слабого, но отличного от нуля геомагнитного поля (ГМП). Полагают, что инверсия полюсов магнитного диполя (более быстрые и катастрофичные изменения направления магнитного поля) Земли могла вызывать биологические эффекты планетарного масштаба. В частности, была обнаружена корреляция возникновения и исчезновения биологических видов со средней частотой инверсий геомагнитного поля (Бинги, 2011).

Магниторецепция

На изменения МП Земли реагируют все животные организмы, включая человека. Однако чувствительность и механизм восприятия магнитных флуктуаций у разных животных различны.

Магниторецепция позволяет организму ощущать магнитное поле. Это чувство крайне важно для объяснения феномена бионавигации. Магниторецепцию наблюдали у бактерий (Lin et al., 2020), беспозвоночных (пчел (Hsu, Weng, 2021), дрозophil (Gegear et al., 2008), бабочек (Dreyer et al., 2018), муравьев (Fleischmann et al., 2018)) и позвоночных (птицы (Wiltschko, Wiltschko, 2019), черепахи (Harrison et al., 2021), хрящевые рыбы (Newton, Kajiura, 2017), костные рыбы (Scanlan et al., 2018), бесхвостые амфибии (Shakhparonov, Ogurtsov, 2017), грызуны (Malewski et al., 2018), рукокрылые (Lindecke et al., 2021)) животных.

Механизм магниторецепции до сих пор остается непознанным, однако на сегодняшний день существуют две гипотезы, ключевыми звеньями которых выступают криптохромы и магнетиты.

Согласно модели радикальных пар (Ritz et al., 2000), первичными рецепторными молекулами, воспринимающими магнитное поле, являются белки криптохромы, присутствующие в нейронах сетчатки. Предполагается, что молекулы криптохромов, локализованные в фоторецепторных клетках, могут иметь упорядоченную ориентацию относительно поверхности сетчатки. Под действием синего излучения в активном сайте белка происходит перераспределение зарядов и образуется устойчивая чувствительная к магнитному полю структура из трех аминокислотных остатков триптофана. Белок меняет пространственную конформацию и связывается с ДНК, регулируя экспрессию определенных генов. Чувствительность к магнитному полю фотохимических реакций с участием радикальных пар в криптохромах подтверждается как теоретическими расчетами, так и экспериментами. Однако к настоящему времени не получено никаких экспериментальных данных о молекулярных механизмах дальнейшей трансдукции сигнала, индуцированного магнитным полем (Астахова и др., 2019). Модель радикальных пар является наиболее популярной гипотезой, описывающей магниторецепцию у птиц. Также

криптохромы считаются определяющими для светозависимой способности дрозифилы чувствовать магнитные поля.

В фокусе другой модели механизма магниторецепции находится магнетит — Fe_3O_4 , известный как оксид железа (II, III). Магнитное поле Земли в результате физического воздействия на этот чувствительный к изменениям магнитных полей оксид вызывает образование сигналов, которые могут быть восприняты организмом. Магнетит был впервые описан у живых организмов в радуле моллюсков хитонов (*Polyplacophora*, *Mollusca*) (Lowenstam, 1962). В середине 1970-х гг. были обнаружены магнитотактические бактерии (Blakemore, 1975), которые используют магнетит в своих клетках для ориентации по линиям магнитного поля. Недавние открытия, ломающие традиционные убеждения, получены при изучении магнитотаксиса у бактерий, способных двигаться вдоль магнитного поля Земли в поисках подходящей среды обитания в химически неоднородных слоях воды. Такое явление стало возможно благодаря уникальной внутриклеточной органелле, магнитосоме. Она образована упорядоченными цепями кристаллов Fe_3O_4 или Fe_3S_4 , встроенных в мембрану за счет магнитосома-ассоциированных белков (magnetosome-associated proteins, MAPs) актинового цитоскелета. Как и F-актин эукариот, эти белки образуют высокодинамичные филаментозные структуры как *in vivo*, так и *in vitro*. Их известно 28, они высоко консервативны, от прокариот до эукариот. При этом делеции генов, кодирующих MAPs, приводят к потере магнитотаксиса. Как и у эукариот, MAPs вовлечены в процессы обеспечения морфологии и подвижности клетки, клеточного деления и расхождения хромосом (Taoka et al., 2017; McCausland, Komeili, 2020).

Первая находка биогенного магнетита в организме птиц была сделана в 1979 г., когда Уолкотт с соавторами обнаружили магнитный материал, скорее всего однодоменный магнетит, между мозговой оболочкой и костями черепа голубей (Walcott et al., 1979). Магнитосомы были обнаружены у самых разных организмов (Киршвинк и др., 1989).

Кости, которые могут взаимодействовать с магнитным полем, были обнаружены у человека в области носа — клиновидная пазуха и решетчатый лабиринт (Baker et al., 1983). В 1970–80-х гг. Робин Бэйкер проводил экс-

перименты по выявлению магниторецепции у человека (Baker, 1989). Однако впоследствии подобные экспериментальные результаты воспроизвести не удалось (Wiltschko, Wiltschko, 1995). У человека также обнаружен магниточувствительный белок криптохром-2 (Foley et al., 2011). Однако до сих пор не выяснено, участвует ли он в магниторецепции. Исследования электроэнцефалограмм показали, что мозг человека способен реагировать на изменения магнитного поля (Wang et al., 2019). В этой связи Джозеф Киршвинк считает, что человек как вид не утратил магнитную сенсорную систему и является частью магнитной биосферы Земли.

Логично предположить возможное взаимодействие химической и магнетитной магниторецепций. В 2016 г. Цань Се и его коллеги выдвинули идею о том, что две системы — криптохром и железо — должны работать совместно. Ученые провели скрининг генома дрозофилы с целью обнаружения гена, продукт которого способен связываться с железом и с криптохромом. Белок — продукт этого гена (*CG8198*) получил название MagR (от Magnetic Receptor, “магнитный рецептор”). Китайские биологи показали, что вместе с криптохромом белок формирует устойчивые комплексы, включающие остов из 20 молекул MagR, окруженных спиралью, сложенной 10 молекулами криптохрома. Такие структуры авторы нашли в клетках бабочек и птиц, при этом показано, что *in vitro* они ориентируются вдоль линий магнитного поля (Qin et al., 2016).

Таким образом, современное состояние науки о магниторецепции характеризуется значительным количеством рабочих гипотез, которые требуют экспериментальной проверки.

Механизмы магнитобиологических эффектов

Изучение магнитобиологических эффектов изначально было связано с медициной. Так, еще в 1750-х гг. немецкие врачи обратили внимание на терапевтический потенциал МП, прикладывая постоянные магниты к различным частям тела. У истоков научного исследования биологических эффектов магнитных полей стоял академик Императорской академии наук в Санкт-Петербурге А.Ф. фон Миддендорф (1815–1894), основывавшийся на наблюдениях перелетных птиц (Binhi, Rubin, 2022).

В современной электромагнитной биологии имеется целый ряд представлений о меха-

низмах биологических эффектов слабых магнитных полей. В развитие этих представлений внесли немалый вклад отечественные ученые, прежде всего Ю.А. Холодов, подчеркивавший, что идея об электромагнитной совместимости биологической системы с окружающей средой могла бы с единых позиций объяснить неблагоприятное воздействие усиленных и ослабленных (в сравнении с естественными) ЭМП на жизнедеятельность организма (Холодов и др., 1987).

В середине 1960-х гг. после выхода работы о влиянии миллиметровых волн на микрофлору воздуха (Адаменко и др., 1966) появилась возможность на научной основе обсуждать проблемы влияния электромагнитных волн на биологические объекты — от физических механизмов воздействия до гигиенического нормирования. В этот период в научный обиход был введен термин “электромагнитная биология” (Пресман, 1968) и заложены основы нового междисциплинарного научного направления. В работах Н.Н. Лебедевой было выявлено влияние миллиметрового излучения на пространственно-временную организацию биопотенциалов мозга при периферическом воздействии — развитие неспецифической реакции активации в коре головного мозга (Бецкий, Лебедева, 2001).

Исследования в области магнитобиологии XX века легли в основу ныне предлагаемых объяснений физической природы биологических эффектов МП, среди которых необходимо выделить “резонансные” и “водные” теории.

Суть ион-резонансных гипотез состоит в том, что мишенями действия МП являются биологически значимые ионы, такие как Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ (Lednev, 1991). Были предложены варианты интерпретации того, как МП влияет на взаимодействие ионов с белками (Blanchard et al., 1994). Однако эти воззрения встретили критические возражения (Adair, 1992), так как с физической точки зрения они недостаточно корректны, а приводимые авторами магнитобиологические эффекты могли быть объяснены на основе явлений квантовой интерференции (Binhi et al., 1997).

Суть “водных” гипотез заключается в том, что первичным акцептором слабых МП является водная фаза, квазикристаллическая структура которой находится в метастабильном состоянии (Бецкий, Лебедева, 2003).

Следует упомянуть, что во многих экспериментальных работах показан резонансный ответ биосистем на МП, реализующийся на частотах циклотронного резонанса ионов Ca^{2+} (Novikov et al., 2020). Л.Д. Кисловский (Кисловский, 2005) предполагал, что динамическая структура воды в клетке не позволяет ионам Ca^{2+} образовывать устойчивую гидратную оболочку, что сдвигает равновесие в сторону ассоциации Ca^{2+} с биомакромолекулами. Это в некоторой мере позволяет объяснить феномены нормализующего действия МП (Темурьянц и др., 1992), которые невозможно истолковать в рамках гипотезы ионных резонансов.

Еще один путь воздействия МП на биологические процессы опосредован структурными перестройками воды, сопровождающимися разрывом ковалентных связей и генерацией атомов водорода и ОН-ионов (Voeikov, 2006). Показано влияние слабых МП посредством перестроек воды на выработку активных форм кислорода (Novikov et al., 2020). МП могут влиять на рекомбинацию радикальных пар (Okano, 2008). Активация свободнорадикальных процессов при действии МП может приводить к увеличению числа двухцепочечных разрывов ДНК (Vasilieva et al., 2020).

Также необходимо упомянуть концепцию, предложенную Бинги и Саримовым (Binhi, Sarimov, 2009), согласно которой эффекты статического магнитного поля могут быть связаны не с его абсолютным значением, а с флуктуацией магнитной индукции (подобные флуктуации ($\pm 15\%$) происходят на борту МКС при движении станции по орбите).

К настоящему времени наиболее полное научно обоснованное объяснение природы воздействия магнитных полей на биологические системы предложено акад. А.Л. Бучаченко (Бучаченко, 2014). В этой фундаментальной работе показано, что единственный вклад в магнитную зависимость биосистем вносят химические процессы, в которых рождаются или участвуют радикалы, ион-радикалы и парамагнитные частицы. Неспаренные электроны в них являются носителями спинового магнетизма, именно они и взаимодействуют с МП. Однако эффекты взаимодействия неспаренных электронов с МП могут проявляться только в многоспиновых системах, в условиях, когда имеются хотя бы два спина.

Только присутствия парамагнитных частиц в биохимических реакциях недостаточно для появления магнитобиологических эффектов. Постоянное МП лишь ориентирует спин электрона, а микроволновое излучение может изменять его ориентацию. Химические реакции не зависят от ориентации спина индивидуального радикала. Будучи приемником микроволнового излучения, спин не может обеспечить ни магнитно-полевых, ни электромагнитных биологических эффектов.

Пара радикалов или ион-радикалов может быть в двух спиновых состояниях: синглетном (полный спин = 0) или триплетном (полный спин = 1). Будучи химически тождественными, эти состояния сильно различаются по реакционной способности. МП могут индуцировать спиновые триплет-синглетные переходы в таких парах, изменять их спиновое состояние и реакционную способность. Именно эта обоснованная концепция и лежит в основе сформулированной академиком А.Л. Бучаченко спиновой химии.

Недавно были показаны ион-радикальные механизмы двух фундаментальных ферментативных реакций: синтеза АТФ — главного энергоносителя в живых организмах — и репликации ДНК-полимеразами (Buchachenko et al., 2020).

Именно ион-радикальные пары, в которых спиновая конверсия управляется магнитными полями (как внешними, так и внутренними полями магнитных ядер), ответственны за проявление магнитных эффектов. Обе реакции обеспечивают функционирование живых систем, обе катализируются ионами металлов (магния и цинка) и для обеих обнаружено сильное различие каталитических активностей ионов с магнитными ядрами. Последнее явление известно как магнитный изотопный эффект. Его детектирование служит надежным индикатором ион-радикального механизма, в котором ключевая роль принадлежит ион-радикальным парам (Бучаченко, Кузнецов, 2006; Buchachenko et al., 2008).

Нахождение любых биологических систем в условиях искаженного МП Земли или в условиях ослабления естественного МП в течение определенного времени может приводить к вредным для состояния биообъекта эффектам. Ослабленное геомагнитное поле следует рассматривать как фактор риска в первую очередь для здоровья человека, требу-

ющий соответствующей гигиенической регламентации. В настоящее время вопросы адаптации биологических объектов к ослабленным магнитным полям представляют особый интерес вследствие роста количества промышленных объектов, в которых происходит экранирование естественного МП Земли, а также расширения космических программ (Furukama et al., 2020). В связи с ведущей ролью нервной системы в адаптации живых организмов к внешним МП обратимся более подробно к влиянию слабых статических магнитных полей (ССМП) на нервную систему.

Воздействие слабых статических магнитных полей на нервную систему

Количество работ, которые посвящены воздействию слабых статических магнитных полей на биологические объекты, невелико. Ранее считалось, что постоянные магнитные поля в диапазоне от 0.05 до 8 Тл безопасны для здоровья человека при длительности экспозиции порядка десятков минут (Chakeres, de Vocht, 2005). Однако на сегодняшний день накоплены сведения о том, что слабые магнитные поля могут кардинально влиять на процессы жизнедеятельности (Greenebaum, Barnes, 2019). Полное либо частичное экранирование живых объектов от естественного магнитного поля Земли оказывает еще не понятное пагубное воздействие (Driessen et al., 2020). Наиболее часто сообщаемыми эффектами воздействия были такие симптомы, как головокружение, тошнота и металлический вкус во рту. Известно, что ССМП оказывают воздействие на работу многих систем организма: сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной и нервной. Особенно чувствительна к ССМП нервная система (Zhang Z. et al., 2021).

По результатам клинико-физиологических обследований лиц, длительное время работавших в экранированных помещениях (например, на подводных лодках, диспетчерских пунктах) в гипогомагнитных условиях, у них выявлен ряд функциональных изменений в различных системах органов. Со стороны нервной системы обнаружены реакции торможения, дистония мозговых сосудов, снижение критической частоты слияния световых мельканий. Также показаны функциональные изменения сердечно-сосудистой системы в виде лабильности пульса и артери-

ального давления, нарушения механизмов регуляции вегетативной нервной системы (Бинги и др., 2006).

Саримовым с соавторами (Саримов и др., 2008) было исследовано влияние компенсации геомагнитного поля до уровня менее 0.4 мкТл на когнитивные процессы человека. Было выявлено возрастание количества ошибок и увеличение времени выполнения заданий в этих условиях. Авторы сопоставили данные когнитивных тестов с концентрацией магнитосом в различных участках мозга. Ранее Шультейсс-Грасси и Добсон (Schultheiss-Grassi, Dobson, 1999) показали, что содержание магнитосом в мозжечке (10–15 нг/г) ниже, чем в других участках мозга (в гиппокампе или коре оно составляет около 100 нг/г). Действительно, показанные Саримовым с соавт. эффекты в тесте на скорость реакции были минимальны.

В работе Новикова указывается, что при действии ослабленного в 250 раз магнитного поля Земли на нервное волокно обнаружено уменьшение амплитуды и увеличение порога потенциала действия; были также выявлены изменения оптических свойств мембран и конформации мембранного белка — каротиноида (Новиков, 2007).

Вопрос о том, какого рода изменения могут происходить в клеточных мембранах под влиянием слабых МП, крайне важен. Было изучено влияние слабых МП (статические МП с величиной индукции в диапазоне 27–37 мкТл и переменные МП с частотами 7–72 Гц и индукцией 13–114 мкТл) на транспорт Ca^{2+} в биологической системе, состоящей из высокоочищенных везикул плазматической мембраны. Авторы проверили две теоретические модели, которые предполагают, что биологически активные ионы могут быть связаны с белком, образующим канал, и за счет взаимодействия с МП влиять на открытие канала. Было показано, что комбинации статических и переменных магнитных полей непосредственно взаимодействуют с белком канала Ca^{2+} в клеточной мембране (Bauréus Koch et al., 2003).

Это согласуется с более ранними работами, где было показано, что сочетание статических (23.4 мкТл) и низкочастотных переменных МП (16 Гц, 42.1 мкТл) ингибирует приток кальция, вызванный митогеном канавалином А. Существенно, что покоящиеся лимфоциты не реагируют на поля, только митоген-активированные клетки проявляют

подобный ответ. Эти результаты показывают, что кальций важен для восприятия данных воздействий. Раздельное применение переменного и статического МП не приводило к подобным эффектам (Lednev, 1991; Yost, Liburdy, 1992).

К сожалению, число научных исследований, посвященных изучению воздействия слабых статических МП микротеслового диапазона на различные биологические ткани, включая ЦНС, а также на ключевые биологические процессы, такие как экспрессия генов, апоптоз, пролиферация и дифференцировка клеток, невелико. Поэтому для анализа возможного воздействия статических МП на клеточные процессы нам пришлось обратиться к работам, выполненным при воздействии МП гораздо более высокой индукции миллитеслового диапазона, чем величина индукции МП Земли.

Оригинальное исследование, посвященное роли апоптоза и ионов Ca^{2+} в ответе на воздействие статических МП миллитеслового диапазона, было проведено Тенуццо с соавторами. Авторы сравнили эффекты, вызванные воздействием статического МП 6 мТл на нескольких клеточных культурах (первичные культуры лимфоцитов человека, тимоцитов мышей и культуры клеток 3DO, U937, HeLa, HepG2 и FRTL-5). Особое внимание было уделено апоптозу (клетки выращивали в присутствии агентов, индуцирующих апоптоз (циклогексимид, H_2O_2 , пуромицин, тепловой шок, этопозид)), также были исследованы жизнеспособность клеток, пролиферация, концентрация внутриклеточного Ca^{2+} и морфология. Биологические эффекты воздействия такого поля были обнаружены во всех исследованных клетках, они оказались зависимы от типа клеток, но не от апоптоза. Общим эффектом воздействия этого статического МП была активация апоптоза и митоза, также наблюдали увеличение содержания внутриклеточных ионов Ca^{2+} . В экспериментах, где проапоптотические факторы сочетались со статическим МП, большинство типов клеток избегали апоптоза. Напротив, апоптоз клеток 3DO был значительно увеличен при одновременном воздействии статического МП и инкубации с проапоптотическими агентами. Исходя из этих данных, авторы заключают, что воздействие статических МП с индукцией 6 мТл служило препятствием апоптозу в зависимости от типа клеток и времени воздействия, в то время как

воздействие статического МП на программу апоптоза не зависело от используемых препаратов (Tenuzzo et al., 2006).

В сходном исследовании (Ben Yakir-Blumkin et al., 2014) было проанализировано влияние статических МП (10 мТл) на выживаемость нейронов в первичной культуре нейронов коры и гиппокампа крыс, представляющей экспериментальную систему для моделирования нейродегенеративного состояния *in vitro*. Показано, что это воздействие подавляет вызываемый этопозидом апоптоз в первичных кортикальных нейронах и нейронах гиппокампа крыс в зависимости от дозы и времени воздействия.

Еще раз подчеркнем, что в обсуждаемых выше исследованиях авторы применяли воздействие МП с индукцией, превышающей величины, характерные для слабого МП, что не позволяет с уверенностью ожидать сходных результатов для слабых статических МП.

Анализируя данные о влиянии статических МП на апоптоз, мы закономерно задались вопросом: будет ли подобное воздействие затрагивать тесно взаимосвязанный с ним процесс клеточной пролиферации? Нами был обнаружен стимулирующий эффект воздействия ССМП с индукцией 200 мкТл на клеточную пролиферацию в культуре нервной ткани крысы. В ткани коры головного мозга клеточная пролиферация увеличивалась на 30% по сравнению с контролем (Иванова и др., 2018). Ранее в работе А.Л. Бучаченко (Бучаченко, 2014) был показан ион-радикальный механизм ферментативного синтеза ДНК, ответственный за проявление магнитных эффектов, который может лежать в основе регенерационных процессов, выявленных в нашей работе. Под воздействием ССМП усиливается синтез ДНК, что приводит к ускорению митоза и увеличению количества регенерирующих клеток. Эффективность действия слабых статических магнитных полей на биологические объекты может быть обусловлена не столько их интенсивностью, сколько их высокой проникающей способностью в биологические среды и, вследствие этого способностью ускорять процессы регенерации в тканях (Заломаева и др., 2020).

Влияние ССМП (<1 мТл) на пролиферацию и последующую дифференцировку клеток посредством изменений в накоплении активных форм кислорода и экспрессии БТШ70 показаны и для других организмов, в

частности планарии (van Huizen et al., 2019). Эти данные показывают, что воздействие ССМП может увеличить или уменьшить образование новых тканей *in vivo*, являясь потенциальным терапевтическим инструментом для манипулирования митотической активностью.

Наблюдаемое при воздействии ССМП изменение клеточной пролиферации может быть связано с перестройкой работы сигнальных путей в клетке, что может повлечь за собой изменения на уровне целостного организма. В этой связи интересен ряд работ, посвященных влиянию ослабленных статических МП на поведение животных.

Длительное 25-суточное воздействие гипомангнитного поля (0 ± 50 нТл), сниженного в 1000 раз относительно МП Земли, вызывало у крыс линии дикого типа *Wistar* снижение мотивированной кормлением активности в утренние часы на фоне усиления серотонинергических процессов в мозге, а также повышение внутривидовой агрессии в ночное время (Замощина и др., 2012). Гипогеомагнитные условия в этих экспериментах сопровождалось понижением адаптивных возможностей циркадианной системы крыс к сезонному изменению длительности светового дня и развитием внешнего и внутреннего десинхроноза. Возрастание тревожности при нахождении в гипомангнитном поле обнаружено и у взрослых самцов мышей (Ding et al., 2019).

В работе Ширияевой с соавт. (Ширияева и др., 2020) было показано негативное влияние ослабленного статического магнитного поля (40-кратное уменьшение величины индукции магнитного поля Земли внутри экспериментальной камеры с 48 до 1.2 мкТл) на врожденное поведение и память крыс двух линий с различными порогами возбудимости нервной системы. Крысы с высокой возбудимостью нервной системы оказались более чувствительными к изменениям магнитного фона по сравнению с низковозбудимыми животными. Ориентировочно-исследовательскую активность крыс авторы работы изучали, используя стандартный метод “Открытое поле”. При этом ранее было установлено, что крысы обеих линий успешно обучаются требуемому навыку и межлинейные различия по порогам возбудимости влияют только на динамику пространственного обучения (Левина и др., 2018). Воздействие ослабленным МП приводит к увеличению актов фризинга, свидетельствующему о возможном усилении реакции

страха в новой обстановке, а также ротаций — левых и правых поворотов, указывающих на повышение беспокойства животных по сравнению с контрольными группами (Ширияева и др., 2020).

Изменения поведения при ослаблении МП Земли выявлены и для беспозвоночных, в частности насекомых (Лопатина и др., 2020). Воздействие ослабленного экранированием магнитного поля Земли (с 45 мкТл вне экранирующей камеры до 0.1 мкТл внутри камеры) в течение 12 часов оказало негативное влияние на когнитивную деятельность медоносной пчелы, ингибируя процессы, участвующие в формировании как кратковременной, так и долговременной памяти. При этом изменений обонятельной чувствительности не наблюдали. Выявленные авторами изменения в процессах формирования памяти неизбежно отразятся на летной пищедобывательной активности и в целом на продуктивности семей медоносных пчел, что значимо как с экологической, так и с сельскохозяйственной точки зрения.

Нарушения поведения при ослаблении геомагнитного поля за счет экранирования отмечены и для других насекомых. Для бурой рисовой цикадки *Nilaparvata lugens* показаны снижение массы тела взрослого мигрирующего насекомого, нарушение пищевого поведения и регуляции аппетита (Wan et al., 2021).

Эти наблюдения перекликаются с данными, полученными еще на одном важнейшем модельном объекте — дрозофиле (Никитина и др., 2017). Тормозящее условно-рефлекторную деятельность воздействие ослабления МП показано и в исследованиях на дрозофиле. Нами обнаружен тормозящий эффект действия ССМП (35-кратное уменьшение величины индукции магнитного поля Земли внутри экранирующей камеры до 1.4 мкТл) на деятельность нервной системы на разных стадиях онтогенеза у линии дикого типа *Canton-S*, приводивший к выраженным нарушениям формирования памяти в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания (УРПУ). Это согласуется с наблюдаемыми ранее другими исследователями нарушениями памяти у дрозофилы при экспозиции в гипомангнитном поле (Zhang et al., 2004).

Однако совершенно другой эффект воздействия ССМП выявлен нами для мутантной линии *agn^{ts3}*. В нормальных условиях дан-

ная линия неспособна к обучению (Медведева и др., 2008). Действие же ССМП восстанавливает у *agn^{ts3}* способность к обучению и формированию памяти (Никитина и др., 2017). Чем же это может быть обусловлено? Мутация *agn^{ts3}* изначально была выделена как изменяющая функционирование систем вторичных посредников и приводящая к равному увеличению активности Ca^{2+} /калмодулин-зависимой фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов. Линия *agn^{ts3}* характеризуется измененной структурой гена *limk1*, обнаружена инсерция 1.7 т.п.н. (S-элемент семейства Tc1/mariner) на расстоянии около 1 т.п.н. от 3'-UTR (Savvateeva-Popova et al., 2017). Показано, что измененная структура гена *limk1* сказывается на активности его продукта и оказывает влияние на реализацию нейрональной пластичности на уровне поведения — обучение, поведение ухаживания и звукопродукцию (Каминская и др., 2011). Для *agn^{ts3}* в норме характерен повышенный уровень LIM-киназы 1 (LIMK1), сопровождаемый дефектами обучения и памяти, а также локомоторной активности. После воздействия ССМП наблюдается падение уровня LIMK1 у *agn^{ts3}* и восстановление когнитивных функций до уровня линии дикого типа *Canton S*.

Ключевой фермент ремоделирования актинового цитоскелета LIMK1, фосфорилируя кофилин, маленький белок 21Д, определяет баланс между мономерным и полимерным актином. Кофилин — фактор переноса актина в ядро для непосредственного взаимодействия с комплексами ремоделирования хромосом при формировании 3D-архитектуры ядра. Имеются данные об ингибировании клеточной адгезии и миграции, сопровождающемся уменьшением количества клеточного F-актина при экранировании геомагнитного поля (Mo et al., 2016).

Кроме того, кофилин — биосенсор стрессорных воздействий, сопрягающих актинового цитоскелета и митохондрии. Поэтому его рассматривают как функциональный узел клеточной биологии, а нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и другие, называют “кофилинопатиями”. При НДЗ страдает функция митохондрий, источника активных форм кислорода (АФК), что приводит к оксидативному стрессу, а АФК, в свою очередь, регулируют сигнальные каскады при гипоксии. Митохондрии оказываются

чувствительными к ослаблению МП за счет экранирования. При экспозиции кардиомиоцитов мышцы в гипомагнитном поле, ослабленном в 100000 раз по сравнению с МП Земли, наблюдали значительные структурные изменения митохондрий (Xue et al., 2021). Важную роль активные кислородсодержащие радикалы (АКР) играют и в реорганизации цитоскелета: наличие редокс-чувствительных сайтов у Rho ГТФаз (малые клеточные сигнальные белки-активаторы LIMK1) и актина позволяет регулировать соответствующие каскады свободными радикалами, а значит, обуславливать участие последних в развитии неврологических заболеваний, новообразований и болезней сердца (Smith et al., 2017; Chen et al., 2019; Ben Zablah et al., 2021). Показано подавление уровня АФК в нейробластоме человека при экспозиции в гипомагнитном поле (Zhang et al., 2017). Уменьшение содержания АФК сильно коррелирует с нарушениями обучения и нейрогенеза гиппокампа у взрослых мышей, подвергшихся воздействию ослабленного за счет экранирования геомагнитного поля (Zhang et al., 2021). Жанг и Тиан предполагают, что АФК являются сигнальными молекулами-кандидатами, регулирующими различные физиологические процессы в ответ на изменения МП (Zhang, Tian, 2020).

В русле этих представлений лежат и наши исследования. Как показано нами ранее, ослабление за счет экранирования магнитного поля Земли — это стресс, подобный оксидативному, и его воздействие драматическим образом влияет на транскрипционную активность генома, когнитивные способности (обучение и память) у мутанта дрозофилы *agn^{ts3}* с дисрегуляцией гена *limk1* (Никитина и др., 2017). Это позволяет предположить нарушение в работе различных клеточных сигнальных каскадов, регулирующих процессы, связанные с приобретением индивидуального опыта и его сохранением в памяти.

Динчич с соавторами (Dinčić et al., 2018) сообщили об увеличении активности ферментов АТФазы и ацетилхолинэстеразы и маркеров оксидативного стресса (малондиальдегид) в мозге крыс при длительном воздействии ССМП (1 мТл). В то время как авторы сделали вывод, что воздействие ССМП может быть многообещающим инструментом в лечении неврологических заболеваний, механизм наблюдаемых изменений им предложить не удалось.

Неврологическим заболеваниям зачастую способствуют нарушения циркадного ритма. В недавних исследованиях показано негативное влияние ослабленного за счет экранирования геомагнитного поля на циркадные ритмы у различных видов (Замощина и др., 2012; Mo et al., 2015; Xue et al., 2021), что согласуется с полученными нами результатами. Гены циркадного ритма – магнитосенсоры *cryptochrome* (*CRY1* и *CRY2*), эволюционным предшественником которых были светоактивируемые ферменты репарации ДНК-фотолиазы, а также *period* (*PER1*, *PER2*, *PER3*) и *timeless* (*TIM*), вовлечены в узнавание и репарацию повреждений ДНК (Ishikawa et al., 1999). С аналогичных позиций можно рассмотреть и результаты поведенческих опытов, при которых ослабление за счет экранирования МП восстанавливает когнитивные функции у неврологических мутантов. В работе Карки с соавторами показано, что CRY-зависимые от магнитного поля эффекты проявляются в спайковой активности нейронов, локомоторной активности и поведении в Т-образных лабиринтах (Karki et al., 2021). Этот набор проявлений и определяет совокупный результат феномена условно-рефлекторного подавления ухаживания у дрозофилы (Медведева и др., 2022).

Итак, воздействие статических МП на нервную систему способно вызывать различные эффекты, определяемые не только природой этих полей, но и условиями воздействия (длительностью и интенсивностью воздействия, особенностями подвергаемого воздействию объекта, применением дополнительных факторов, в том числе лекарственных средств), а также нейрофизиологическим статусом организма, что создает предпосылки для использования ССМП при лечении некоторых острых и хронических заболеваний.

Использование слабых МП в лечении нейропатологий

В последние десятилетия магнитотерапия получила широкое распространение в медицинской практике при лечении остеохондроза, артроза, сердечно-сосудистых и неврологических патологий и т.д. Магнитотерапия оказывает трофическое, противоотечное, обезболивающее, противовоспалительное, спазмолитическое, лимфодренажное, гипотензивное и гипокоагулирующее действие. Электромагнитная терапия различных забо-

леваний включает использование шести групп электромагнитных полей (Vadala et al., 2015):

- статические/постоянные магнитные поля;
- транскраниальная магнитная стимуляция (частоты в диапазоне 1–200 Гц);
- низкочастотные электромагнитные поля (частоты 60 Гц (в США и Канаде) и 50 Гц (в Европе и Азии));
- импульсные радиочастотные поля (частоты в диапазоне 12–42 МГц);
- миллиметровые волны (очень высокочастотные в диапазоне 30–100 ГГц);
- импульсные электромагнитные поля (частоты в диапазоне 5–300 Гц).

Как наглядно видно из этого перечня, использование переменных МП распространено значительно шире. Применение слабых переменных полей при терапии нейропатологий и их положительный эффект подробно описаны в многочисленных работах Сандык с соавторами при лечении мигрени (Sandyk, 1992), рассеянного склероза (Sandyk, 1995), болезни Паркинсона (Sandyk et al., 1992), болезни Альцгеймера (Sandyk, 1994).

Кроме того, магнитотерапия становится эффективным методом лечения, оказывающим обезболивающее действие при различных заболеваниях, в том числе сопровождающихся хронической болью. Известен способ лечения невралгии и неврита тройничного нерва путем комплексного воздействия импульсного магнитного поля (3.5–32 мТл) и аппликаций грязи (Лазаренко и др., 2015).

При исследовании влияния слабых переменных магнитных полей на периферическую нервную систему Сурма с коллегами (Surma et al., 2020) обнаружили повышенную степень чувствительности нервных клеток к переменным магнитным полям определенных частот (шейный отдел – 70–80 Гц, грудной отдел – 110–130 Гц, поясничный отдел – 80–130 Гц; величина индукции не превышала 400 мкТл), проявляющуюся в изменении проводимости нейрона при передаче входных сигналов. При определенных частотах внешнего переменного магнитного поля проводимость отдельных нейронов резко падала, что приводило к изменению характеристик передаваемого сигнала. Было высказано предположение, что обнаруженная особенность нейронов может быть использована для купирования сигналов, передаваемых нейронами в рамках конкретных подсистем, на-

пример, при передаче сигналов от болевых рецепторов.

Какова же область терапевтического применения статических МП? На сегодняшний день она значительно скромнее. Так, Вонг с соавторами (2010) предполагают возможность использования статических МП как неинвазивного подхода к лечению болезни Паркинсона и других неврологических расстройств. Это предположение основано на способности значительных по величине статических МП (0.1–1 Т) изменять биофизические свойства липидных бислоев и, в свою очередь, модулировать работу клеточных сигнальных путей. Воздействие таких полей на культуру клеток РС12 надпочечников крыс, которая демонстрирует метаболические особенности болезни Паркинсона, приводило к множественным изменениям, включая изменение потока кальция, повышение уровня АТФ, понижение уровня цАМФ, снижение синтеза оксида азота, падение фосфорилирования р44/42 MAPK, ингибирование пролиферации и пониженное поглощение железа (Wang et al., 2010).

Широкое практическое применение получила транскраниальная стимуляция статическим МП – новый недорогой неинвазивный метод стимуляции мозга, снижающий возбудимость коры. Показано, что подобная стимуляция, примененная в течение 10 мин к области двигательной зоны коры головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона, значительно снижает амплитуды потенциалов действия у больных, получавших лечение после ночной отмены дофаминергических препаратов, но не после значительной дозы леводопы. Полученные результаты показывают, что транскраниальная стимуляция статическим МП индуцирует дофамин-зависимые изменения возбудимости коры у пациентов с БП (Dileone et al., 2017).

Применение транскраниальной стимуляции статическим МП демонстрирует положительные результаты и при купировании фотофобии при мигрени (Lozano-Soto et al., 2018). Этот метод может быть многообещающим инструментом для модуляции возбудимости мозга безопасным и неинвазивным способом. Использование статических магнитных полей оказывает ингибирующее действие на различные области ЦНС, такие как моторная, соматосенсорная и зрительная кора, мозжечок и спинной мозг. Различные эффекты подобной стимуляции зависят от сти-

мулированной области и подробно описаны в недавнем обзоре испанских исследователей (Viudes-Sarrion et al., 2021). Кроме того, методика имеет и терапевтическое применение, особенно при патологиях с кортикальной гиперактивностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Магнитное поле Земли – один из важнейших физических факторов, определяющих жизнь на нашей планете. Оно защищает живые организмы от воздействия потока протонов и электронов, идущих к Земле после солнечных вспышек, а также от галактических лучей, приходящих из далекого космоса, обеспечивая поддержание жизнедеятельности человека и животных. Еще в 1926 г. академик В.И. Вернадский утверждал: “Кругом нас, в нас самих, всюду и везде, без перерыва, вечно сменяясь, совпадая и сталкиваясь, идут излучения разной длины... Лик Земли ими меняется, ими в значительной мере лепится... Мы едва начинаем сознавать их разнообразие, понимать отрывочность и неполноту наших представлений об окружающем и проникающем нас в биосфере мире излучений, об их основном ... значении в окружающих нас процессах” (Вернадский, 2002).

Постоянно происходящие процессы в земном ядре приводят к изменениям магнитного поля Земли. Кроме того, происходящий в настоящее время бурный прорыв в сфере цифровых и коммуникационных технологий, а также нарастающая тенденция к автоматизации производственных и логистических процессов также неизбежно влекут за собой изменения магнитного поля Земли. Это вызывает широкий общественный резонанс и приводит к активному обсуждению в научной литературе насущных вопросов о биологическом воздействии магнитных полей. Учитывая сложность и многогранность механизмов действия МП на биологические объекты, крайне востребованным является всестороннее изучение подобных эффектов. Магнитобиологические эффекты разнонаправленны. С одной стороны, существует множество публикаций, указывающих на то, что изменение МП может индуцировать апоптоз и разрывы цепи ДНК в клетках (Saliev et al., 2018). С другой стороны, эти эффекты могут и должны быть успешно использованы для лечения различных расстройств, включая нейропатологии. Противоречивость работ,

посвященных влиянию статических МП на функционирование нервной системы, усугубляется еще и тем, что количество исследований о роли именно слабых статических МП на сегодняшний день крайне мало.

Тем не менее описанные эффекты ослабления МП позволяют говорить о способности ССМП вызывать структурно-функциональные изменения на всех иерархических уровнях организации биологических объектов — от молекулярного до поведенческого — и тем самым оказывать воздействие на жизнедеятельность организма в целом. Механизм такого воздействия носит стрессорный характер и может сопровождаться оксидативным стрессом, чему появляется все больше подтверждений. Очевидно, что детальное осмысление механизмов действия ССМП на живые объекты откроет новые горизонты перед физиологической наукой в ее интегративном аспекте.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030) (тема 63.1) и гранта РФФИ (№ 20-015-00300 А).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адаменко В.Г., Виленская Р.Л., Голант М.Б., Кирюшина И.Н., Шустрова А.Я. Влияние миллиметровых волн на микрофлору воздуха помещений. Электронная техника. Сер. 1. Электроника СВЧ. 1966. 12: 132–136.
- Астахова Л.А., Ротов А.Ю., Кавокин К.В., Чернецов Н.С., Фирсов М.Л. Связь магнитного компаса и фоторецепции у птиц: гипотезы и нерешенные вопросы. Журнал общей биологии. 2019. 80(2): 83–94.
- Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Необычные свойства воды в слабых электромагнитных полях. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2003. 1: 37–44.
- Бецкий О.В., Лебедева Н.Н. Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных волн на биологические объекты. Миллиметровые волны в биологии и медицине. 2001. 3(24): 5–19.
- Бинги В.Н. Принципы электромагнитной биофизики. М.: Физматлит, 2011. 591 с.
- Бинги В.Н., Миляев В.А., Саримов Р.М., Заруцкий А.А. Влияние электростатического и ‘нулевого’ магнитного полей на психофизиологическое состояние человека. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2006. 8–9: 49–57.
- Бучаченко А.Л. Магнитно-зависимые молекулярные и химические процессы в биохимии, генетике и медицине. Успехи химии. 2014. 83(1): 1–12.
- Бучаченко А.Л., Кузнецов Д.А. Магнитный изотопный эффект — ключ к функционированию молекулярных машин. Мол. Биол. 2006. 40(1): 12–19.
- Вернадский В.И. Биосфера и ноосфера. М.: Рольф, 2002. 576 с.
- Заломаева Е.С., Иванова П.Н., Чалисова Н.И., Сурма С.В., Токмачева Е.В., Савватеева-Попова Е.В., Щеголев Б.Ф., Никитина Е.А. Воздействие слабого статического магнитного поля и олигопептидов на клеточную пролиферацию и когнитивные функции организмов различных видов. Журнал технической физики. 2020. 90(10): 1656–1662.
- Замощина Т.А., Кривова Н.А., Ходанович М.Ю., Труханов К.А., Тухватулин Р.Т., Заева О.Б., Зеленская А.Е., Гуль Е.В. Влияние моделируемых гипомангнитных условий дальнего космического полета на ритмическую организацию поведенческой активности крыс. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012. 46(1): 17–23.
- Иванова П.Н., Сурма С.В., Щеголев Б.Ф., Чалисова Н.И., Захаров Г.А., Никитина Е.А., Ноздрачев А.Д. Влияние слабого статического магнитного поля на развитие органотипической культуры тканей крысы. Доклады академии наук. 2018. 481(4): 459–461.
- Каминская А.Н., Никитина Е.А., Паялина Т.Л., Молотков Д.А., Захаров Г.А., Попов А.В., Савватеева-Попова Е.В. Влияние соотношения изотопов *Drosophila melanogaster*: комплексный подход. Экологическая генетика. 2011. 9(4): 3–14.
- Киришин Дж., Джонс Д., Мак-Фадден Б. (ред.). Биогенный магнетит и магниторецепция. Новое о биоманетизме. В 2-х т.: Пер. с англ. М.: Мир. 1989. Т. 1. 353 с. Т. 2. 525 с.
- Кисловский Л.Д. Вселенная в капле воды. М.: Белые альвы. 2005. 144 с.
- Левина А.С., Захаров Г.А., Ширяева Н.В., Вайдо А.И. Сравнительная характеристика поведения крыс двух линий, различающихся по порогу возбудимости нервной системы, в модели пространственного обучения в водном лабиринте Морриса. Журнал высшей нервной деятельности. 2018. 68(3): 366–377.
- Лопатина Н.Г., Зачепило Т.Г., Дюжинова Н.А., Камышев Н.Г., Сурма С.В., Серов И.Н., Щеголев Б.Ф. Влияние изменений электромагнитных полей на пищевую и когнитивную активность медоносной пчелы. Интегр. Физиол. 2020. 1(3): 231–241.

- Мамон Л.А., Бондаренко Л.В., Третьякова И.В., Комарова А.В., Никитина Е.А., Пугачева О.М., Голубкова Е.В. Последствия клеточного стресса при нарушенном синтезе белков теплового шока у дрозофилы. Вестник СПбГУ. 1999. 24(4): 94–107.
- Медведева А.В., Молотков Д.А., Никитина Е.А., Попов А.В., Карагодин Д., Баричева Е.М., Савватеева-Попова Е.В. Регуляция генетических и цитогенетических процессов сигнальным каскадом ремоделирования актина: структура гена LIMK1, архитектура хромосом и способность к обучению спонтанных и мутантных вариантов локуса *agnostis* дрозофилы. Генетика. 2008. 44(6): 669–681.
- Медведева А.В., Реброва А.В., Заломаева Е.С., Тураева С.К., Никитина Е.А., Токмачева Е.В., Васильева С.А., Шеголев Б.Ф., Савватеева-Попова Е.В. Роль LIMK1 дофаминовых и серотониновых нейронов в стабильности генома, обучении и памяти у дрозофилы при стрессорной реакции на ослабление геомагнитного поля. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2022. 58(1): 34–42.
- Никитина Е.А., Медведева А.В., Герасименко М.С., Проников В.С., Сурма С.В., Шеголев Б.Ф., Савватеева-Попова Е.В. Ослабленное магнитное поле Земли: влияние на транскрипционную активность генома, обучение и память у *D. melanogaster*. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2017. 67(2): 246–256.
- Новиков С.М. Исследование действия ослабленного магнитного поля на функционирование нервной клетки: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук: 01.04.11 Новиков Сергей Михайлович. М. 2007. 24 с.
- Патент №2006121842/28(023712), 20.05.08. Композиционный материал для защиты от электромагнитного излучения. Патент России №2324989. 2008. Кузнецов П.А., Фармаковский Б.В., Аскинази А.Ю., Песков Т.В., Бибииков С.Б., Куликовский Э.И., Орлова Я.В.
- Патент №2014125121/14, 20.05.2015. Способ лечения невралгии и неврита тройничного нерва. Патент России 2551228. 2015. Лазаренко Н.Н., Герасименко М.Ю., Амхадова М.А., Татарханов Н.В., Фуга Н.Г.
- Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. М.: Наука, 1968. 287 с.
- Савватеева-Попова Е.В., Никитина Е.А., Медведева А.В. От нейрогенетики к нейроэпигенетике. Генетика. 2015. 51(5): 1–12.
- Саримов Р.М., Бинги В.Н., Миляев В.А. Влияние компенсации геомагнитного поля на когнитивные процессы человека. Биофизика. 2008. 53(5): 856–866.
- Темурьянц Н.А., Владимирский Б.М., Тишкин О.Г. Сверхнизкочастотные электромагнитные сигналы в биологическом мире. Киев: Наук. думка. 1992. 188 с.
- Ухтомский А.А. Собрание сочинений Т. I Учение о доминанте. Л.: изд-во ЛГУ. 1950. 318 с.
- Холодов Ю.А., Козлов А.Н., Горбач А.М. Магнитные поля биологических объектов. М.: Наука, 1987. 144 с.
- Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Павлова М.Б., Сурма С.В., Шеголев Б.Ф. Влияние электромагнитных излучений на ориентировочно-исследовательскую активность и когнитивные функции крыс с контрастной возбудимостью нервной системы. Интегр. Физиол. 2020. 1(2): 126–136.
- Adair R.K. Criticism of Lednev's mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. Bioelectromagnetics. 1992. 13(3): 231–5.
- Baker R.R. Human navigation and magnetoreception. Manchester University Press. 1989. 305 p.
- Baker R.R., Mather J.G., Kennaugh J.H. Magnetic bones in human sinuses. Nature. 1983. 301: 78–80.
- Bauréus Koch C.L., Sommarin M., Persson B.R., Salford L.G., Eberhardt J.L. Interaction between weak low frequency magnetic fields and cell membranes. Bioelectromagnetics. 2003. 24(6): 395–402.
- Ben Yakir-Blumkin M., Loboda Y., Schächter L., Finberg J.P.M. Neuroprotective effect of weak static magnetic fields in primary neuronal cultures. Neuroscience 2014. 278: 313–326.
- Ben Zablah Y., Zhang H., Gugustea R., Jia Z. LIM-Kinases in Synaptic Plasticity, Memory, and Brain Diseases. Cells. 2021. 10(8): 2079.
- Binhi V.N. Interference of ion quantum states within a protein explains weak magnetic field's effect on biosystems. Electro-Magnetobiol. 1997. 16: 203–214.
- Binhi V.N., Prato F.S. Biological effects of the hypomagnetic field: An analytical review of experiments and theories. PLoS One. 2017. 12(6): e0179340.
- Binhi V.N., Rubin A.B. Theoretical Concepts in Magnetobiology after 40 Years of Research Cells. 2022. 11(2): 274.
- Binhi V.N., Sarimov R.M. Zero magnetic field effect observed in human cognitive processes. Electromagn Biol Med. 2009. 28(3): 310–315.
- Blakemore R.P. Magnetotactic bacteria. Science. 1975. 190(4212): 377–379.
- Blanchard J.P., Blackman C.F. Clarification and application of an ion parametric resonance model for magnetic field interactions with biological systems. Bioelectromagnetics. 1994. 15: 217–238.
- Buchachenko A.L., Bukhvostov A.A., Ermakov K.V., Kuznetsov D.A. A specific role of magnetic isotopes in biological and ecological systems. Physics

- and biophysics beyond. *Prog Biophys Mol Biol*. 2020. 155: 1–19.
- Buchachenko A.L., Kouznetsov D.A., Breslavskaya N.N., Orlova M.A.* Magnesium isotope effects in enzymatic phosphorylation. *J. Phys. Chem. B*. 2008. 112: 2548–2556.
- Chakeres D.W., de Vocht F.* Static magnetic field effects on human subjects related to magnetic resonance imaging systems. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2005. 87(2–3): 255.
- Chen Q., Gimple R.C., Li G., Chen J., Wu H., Li R., Xie J., Xu B.* LIM kinase 1 acts as a profibrotic mediator in permanent atrial fibrillation patients with valvular heart disease. *J Biosci*. 2019. 44(1): 16.
- Harrison C.S., Luo J.Y., Putman N.F., Li Q., Sheevam P., Krumhardt K., Stevens J., Long M.C.* Identifying global favourable habitat for early juvenile loggerhead sea turtles. *J R Soc Interface*. 2021. 18(175): 20200799.
- Deng S., Liu S., Mo X., Jiang L., BauerGottwein P.* Polar Drift in the 1990s Explained by Terrestrial Water Storage Changes. *Geophysical Research Letters*. 2021. 48(7): e2020GL092114.
- Dileone M., Carrasco-López M.C., Segundo-Rodriguez J.C., Mordillo-Mateos L., López-Ariztegui N., Alonso-Frech F., Catalan-Alonso M.J., Obeso J.A., Oliviero A., Foffani G.* Dopamine-dependent changes of cortical excitability induced by transcranial static magnetic field stimulation in Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2017. 7(1): 4329.
- Dinčić M., Krstić D.Z., Čolović M.B., Nešović Ostojić J., Kovačević S., De Luka S.R., Djordjević D.M., Ćirković S., Brkić P., Todorović J.* Modulation of rat synaptosomal ATPases and acetylcholinesterase activities induced by chronic exposure to the static magnetic field. *Int J Radiat Biol*. 2018. 94(11): 1062–1071.
- Ding H.M., Wang X., Mo W.C., Qin L.L., Wong S., Fu J.P., Tan Y., Liu Y., He R.Q., Hua Q.* Hypomagnetic fields cause anxiety in adult male mice. *Bioelectromagnetics*. 2019. 40(1): 27–32.
- Dreyer D., Frost B., Mouritsen H., Gunther A., Green K., Whitehouse M., Johnsen S., Heinze S., Warrant E.* The Earth's magnetic field and visual landmarks steer migratory flight behaviour in the nocturnal Australian Bogong moth. *Curr. Biol*. 2018. 28(13): 2160–2166.e5.
- Driessen S., Bodewein L., Dechent D., Graefrath D., Schmiedchen K., Stunder D., Kraus T., Petri A.K.* Biological and health-related effects of weak static magnetic fields (1 mT) in humans and vertebrates: A systematic review. *PLoS One*. 2020. 15(6): e0230038.
- Fleischmann P.N., Grob R., Muller V.L., Wehner R., Rossler W.* The geomagnetic field is a compass cue in *Cataglyphis* ant navigation. *Curr. Biol*. 2018. 28(9): 1440–1444.
- Foley L.E., Gegeer R.J., Reppert S.M.* Human cryptochrome exhibits light-dependent magnetosensitivity. *Nat Commun*. 2011. 2:356.
- Furukawa S., Nagamatsu A., Neno M., Fujimori A., Kakinuma S., Katsube T., Wang B., Tsuruoka C., Shirai T., Nakamura A.J., Sakaue-Sawano A., Miyawaki A., Harada H., Kobayashi M., Kobayashi J., Kunieda T., Funayama T., Suzuki M., Miyamoto T., Hidema J., Yoshida Y., Takahashi A.* Space Radiation Biology for “Living in Space”. *Biomed Res Int*. 2020. 2020: 4703286.
- Gegeer R.J., Casselman A., Waddell S., Reppert S.M.* Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in *Drosophila*. *Nature*. 2008. 454: 1014–1018.
- Greenebaum B., Barnes F.* (Eds.) *Biological and Medical Aspects of Electromagnetic Fields*. 4th ed. CRC Press: Boca Raton. FL. USA. 2019. 649 p.
- Hsu C.Y., Weng Y.T.* Long-term inhibition of ferritin2 synthesis in trophocytes and oenocytes by ferritin2 double-stranded RNA ingestion to investigate the mechanisms of magnetoreception in honey bees (*Apis mellifera*). *PLoS One*. 2021. 16(8): e0256341.
- Ishikawa T., Matsumoto A., Kato T.Jr., Togashi S., Ryo H., Ikenaga M., Todo T., Ueda R., Tanimura T.* DCRY is a *Drosophila* photoreceptor protein implicated in light entrainment of circadian rhythm. *Genes Cells*. 1999. 4(1): 57–65.
- Jalilian H., Najafi K., Reza M., Khosravi Y., Zamanian Z.* Assessment of Static and Extremely Low-Frequency Magnetic Fields in the Electric-Powered Trains. *IJOH*. 2017. 9(2): 105–112.
- Karabetsos E., Kalampaliki E., Koutounidis D.* Testing Hybrid Technology Cars: Static and Extremely Low-Frequency Magnetic Field Measurements. *IEEE Vehicular Technology Magazine*. 2014. 9(4): 34–39.
- Karki N., Vergish S., Zoltovski B.D.* Cryptochromes: photochemical and structural insight into magnetoreception. *Protein Science*. 2021. 30(8): 1521–1534.
- Lednev V.V.* Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. *Bioelectromagnetics*. 1991. 12: 71–75.
- Lin W., Kirschvink J.L., Paterson G.A., Bazylinski D.A., Pan Y.* On the origin of microbial magnetoreception. *Natl Sci Rev*. 2020. 7(2): 472–479.
- Lindecke O., Holland R.A., Pētersons G., Voigt C.C.* Corneal sensitivity is required for orientation in free-flying migratory bats. *Commun Biol*. 2021. 4(1): 522.
- Lowenstam H.A.* Magnetite in denticle capping in recent chitons (Polyplacophora). *Geol. Soc. Am. Bull*. 1962. 73(4): 435–438.
- Lozano-Soto E., Soto-León V., Sabbarese S., Ruiz-Alvarez L., Sanchez-Del-Río M., Aguilar J., Strange B.A., Foffani G., Oliviero A.* Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) of the visual cortex decreases experimental photophobia. *Randomized Controlled Trial*. 2018. 38(8): 1493–1497.

- Malewski S., Begall S., Burda H.* Learned and spontaneous magnetosensitive behaviour in the Roborovski hamster (*Phodopus roborovskii*). *Ethology*. 2018. 28(6): 423–431.
- McCausland H.C., Komeili A.* Magnetic genes: Studying the genetics of biomineralization in magnetotactic bacteria. *PLoS Genet*. 2020. 16(2): e1008499.
- Mo W.C., Fu J.P., Ding H.M., Liu Y., Hua Q., He R.Q.* Hypomagnetic field alters circadian rhythm and increases algesia in adult male mice. *Progr. Biochem. Biophys.* 2015. 42: 639–646.
- Mo W.C., Zhang Z.J., Wang D.L., Liu Y., Bartlett P.F., He R.Q.* Shielding of the Geomagnetic Field Alters Actin Assembly and Inhibits Cell Motility in Human Neuroblastoma Cells *Sci Rep*. 2016. 6: 22624.
- Newton K.C., Kajiura S.M.* Magnetic field discrimination, learning, and memory in the yellow stingray (*Urobatis jamaicensis*). *Anim Cogn.* 2017. 20(4): 603–614.
- Novikov V.V., Yablokova E.V., Fesenko E.E.* The role of water in the effect of weak combined magnetic fields on production of reactive oxygen species (ROS) by neutrophils. *Appl. Sci.* 2020. 10: 3326.
- Okano H.* Effects of static magnetic fields in biology: role of free radicals. *Front Biosci.* 2008. 13: 6106–25.
- Qin S., Yin H., Yang C., Dou Y., Liu Z., Zhang P., Yu H., Huang Y., Feng J., Hao J., Deng L., Yan X., Dong X., Zhao Z., Jiang T., Wang H.-W., Luo S.-J., Xie C.* A magnetic protein biocompass. *Nature Materials*. 2016. 15: 217–226.
- Ritz T., Adem S., Schulten K.* A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds, *Biophysical Journal*. 2000. 78(2): 707–718.
- Roulette J.* Russian Film Crew Wraps Space Station Shoot and Returns to Earth. *The New York Times*. 2021. A10.
- Saliev T., Begimbetova D., Masoud A.-R., Matkarimov B.* Biological effects of non-ionizing electromagnetic fields: Two sides of a coin. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2018. 141: 25–36.
- Sandyk R.* Alzheimer's disease: improvement of visual memory and visuoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields. *Int J Neurosci*. 1994. 76(3–4): 185–225.
- Sandyk R.* Long term beneficial effects of weak electromagnetic fields in multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1995. 83(1–2): 45–57.
- Sandyk R.* The influence of the pineal gland on migraine and cluster headaches and effects of treatment with picoTesla magnetic fields. *Int J Neurosci*. 1992. 67(1–4): 145–171.
- Sandyk R., Anninos P.A., Tsagas N., Derpapas K.* Magnetic fields in the treatment of Parkinson's disease. *Int J Neurosci*. 1992. 63(1–2): 141–150.
- Savvateeva-Popova E.V., Zhuravlev A.V., Brázda V., Zakharov G.A., Kaminskaya A.N., Medvedeva A.V., Nikitina E.A., Tokmatcheva E.V., Dolgaya J.F., Kulikova D.A., Zatssepina O.G., Funikov S.Y., Ryazan-sky S.S., Evgen'ev M.B.* *Drosophila* Model for the analysis of genesis of LIM-kinase 1-Dependent Williams-Beuren syndrome cognitive phenotypes: INDELS, transposable elements of the Tc1/Mariner superfamily and MicroRNAs. *Frontiers in Genetics*. 2017. 8: 123.
- Scanlan M.M., Putman N.F., Pollock A.M., Noakes D.L.G.* Magnetic map in nonanadromous Atlantic salmon. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. 115(43): 10995–10999.
- Schultheiss-Grassi P.P., Dobson J.* Magnetic analysis of human brain tissue. *Biometals*. 1999. 12(1): 67–72.
- Shakhparonov V.V., Ogurtsov S.V.* Marsh frogs, *Pelodytes ridibundus*, determine migratory direction by magnetic field. *J. Comp. Physiol. A*. 2017. 203(1): 35–43.
- Smith K.A., Waypa G.B., Schumacker P.T.* Redox signaling during hypoxia in mammalian cells. *Redox Biol*. 2017. 13: 228–234.
- Surma S., Stefanov V., Shchegolev B.* Relief of peripheral neurogenic chronic pain by exposure to weak magnetic field. *J Phys Med Rehabil Res*. 2020. 2(1): 13–19.
- Taoka A., Kiyokawa A., Uesugi C., Kikuchi Y., Oestreich Z., Morii K., Eguchi Y., Fukumori Y.* Tethered magnets are the key to magnetotaxis: direct observations of magnetospirillum magneticum AMB-1 show that MamK distributes magnetosome organelles equally to daughter cells. *MBio*. 2017. 8(4): e00679-17.
- Tenuzzo B., Chionna A., Panzarini E., Lanubile R., Tarantino P., Di Jeso B., Dwikat M., Dini L.* Biological effects of 6 mT static magnetic fields: a comparative study in different cell types. *Bioelectromagnetics*. 2006. 27: 560–577.
- Vadalà M., Vallelunga A., Palmieri L., Palmieri B., Morales-Medina J.C., Iannitti T.* Mechanisms and therapeutic applications of electromagnetic therapy in Parkinson's disease. *Behav Brain Funct*. 2015. 11: 26.
- Van Huizen A.V., Morton J.M., Kinsey L.J., Von Kannon D.G., Saad M.A., Birkholz T.R., Czajka J.M., Cyrus J., Barnes F.S., Beane W.S.* Weak magnetic fields alter stem cell-mediated growth. *Sci Adv*. 2019. 5(1): eaau7201.
- Vasilieva S.A., Tokmatcheva E.V., Medvedeva A.V., Ermilova A.A., Nikitina E.A., Shchegolev B.F., Surma S.V., Savvateeva-Popova E.V.* The role of parental origin of chromosomes in the instability of the somatic genome in *Drosophila* brain cells and memory trace formation in norm and stress. *Cell and Tissue Biology*. 2020. 14(3): 178–189.
- Vidotto A.A.* The evolution of the solar wind. *Living Rev Sol Phys*. 2021. 18(1): 3.
- Viudes-Sarrion N., Velasco E., Delicado-Miralles M., Lillo-Navarro C.* Static magnetic stimulation in

- the central nervous system: a systematic review. *Neurol Sci.* 2021. 42(5): 1733–1749.
- Voeikov V.L.* Fundamental role of water in bioenergetics. Biophotonic and coherent systems in biology. New York: Springer. 2006. 89–104.
- Walcott C., Gould J.L., Kirschvink J.L.* Pigeons have magnets. *Science.* 1979. 205(4410): 1027–1029.
- Wan G.J., Jiang S.L., Zhang M., Zhao J.Y., Zhang Y.C., Pan W.D., Sword G.A., Chen F.J.* Geomagnetic field absence reduces adult body weight of migratory insect by disrupting feeding behavior and appetiteregulation. *Insect Sci.* 2021. 28: 251–260.
- Wang C.X., Hilburn I.A., Wu D.A., Mizuhara Y., Coust C.P., Abrahams J.N.H., Bernstein S.E., Matani A., Shimojo S., Kirschvink J.L.* Transduction of the Geomagnetic Field as Evidenced from alpha-Band Activity in the Human Brain. *eNeuro.* 2019. 6(2): ENEURO.0483-18.2019.
- Wang Z., Che P.L., Du J., Ha B., Yarema K.J.* Static magnetic field exposure reproduces cellular effects of the Parkinson's disease drug candidate ZM241385. *PLOS One.* 2010. 5(11): e13883.
- Wilschko R., Wilschko W.* Magnetic orientation in animals. Springer, 1995. 73 p.
- Wilschko R., Wilschko W.* Magnetoreception in birds. *J R Soc Interface.* 2019. 16(158): 20190295.
- Xue X., Ali Y.F., Luo W., Liu C., Zhou G., Liu N.A.* Biological effects of space hypomagnetic environment on circadian rhythm. *Front. Physiol.* 2021. 12: 643943.
- Yost M.G., Liburdy R.P.* Time-varying and static magnetic fields act in combination to alter calcium signal transduction in the lymphocyte. *FEBS Lett.* 1992. 296(2): 117–122.
- Zhadin M.N.* Review of Russian literature on biological action of DC and low-frequency AC magnetic fields. *Bioelectromagnetics.* 2001. 22: 27–45.
- Zhang B., Lu H., Xi W., Zhou X., Xu S., Zhang K., Jiang J., Li Y., Guo A.* Exposure to hypomagnetic field space for multiple generations causes amnesia in *Drosophila melanogaster*. *Neurosci. Lett.* 2004. 371: 190–195.
- Zhang B., Tian L.* Reactive Oxygen Species: Potential Regulatory Molecules in Response to Hypomagnetic Field Exposure. *Bioelectromagnetics.* 2020. 41(8): 573–580.
- Zhang B., Wang L., Zhan A., Wang M., Tian L., Guo W., Pan Y.* Long-term exposure to a hypomagnetic field attenuates adult hippocampal neurogenesis and cognition. *Nat. Commun.* 2021. 12: 1174.
- Zhang H.T., Zhang Z.J., Mo W.C., Hu P.D., Ding H.M., Liu Y., Hua Q., He R.Q.* Shielding of the geomagnetic field reduces hydrogen peroxide production in human neuroblastoma cell and inhibits the activity of CuZn superoxide dismutase. *Protein Cell.* 2017. 8: 527–537.
- Zhang X., Yarema K.J., Xu A.* Biological Effects of Static Magnetic Fields. 1st ed: Springer Nature. 2017. 420 p.
- Zhang Z., Xue Y., Yang J., Shang P., Yuan X.* Biological effects of hypomagnetic field: Ground-based data for space exploration. *Bioelectromagnetics* 2021. 42: 516–531.

WEAK STATIC MAGNETIC FIELD: IMPACT ON NERVOUS SYSTEM

E. A. Nikitina^{a, b, #}, S. A. Vasileva^{a, b}, B. F. Shchegolev^a, and E. V. Savvateeva-Popova^a

^a Federal State Budgetary Institution of Science Pavlov Institute of Physiology,
Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

^b Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education
Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia

[#]e-mail: 21074@mail.ru

The continuously changing geomagnetic field and its constant impact on vital functions of all living organisms renders the study of magnetobiological effects important and essential. Still, the effect of weak magnetic fields, especially a weak static magnetic field, on living objects is undeservingly overlooked. Biological effects of weak magnetic fields rely on chemical processes involving radicals, ion radicals and paramagnetic particles. Since the weakening of the magnetic field is a stress factor for an organism, and the nervous system performs an essential regulatory function in the formation of an organism's stress reaction, this review considers the effect of a weak static magnetic field on the functioning of the nervous system. We generalize data obtained from our own research and other sources which show that weak static magnetic fields affect key biological processes, such as gene expression, cell proliferation and differentiation, apoptosis, as well as an organism's behavior. The study pays special attention to weak magnetic fields therapeutic potential for clinical application in neurological pathologies.

Keywords: weak static magnetic field, magnetoreception, nervous system, magnetobiology, neuropathologies

УДК 159.91

КОДИРОВАНИЕ СМЫСЛА В АКТИВНОСТИ МОЗГА

© 2022 г. Г. Г. Князев*

*Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия***e-mail: knyazev@physiol.ru*

Поступила в редакцию 01.12.2021 г.

После доработки 26.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Вопрос о природе отношения между психическими процессами и активностью мозга не является прерогативой философов. Все профессиональные ученые, занимающиеся изучением мозга человека, должны так или иначе решать для себя этот вопрос. Доминирующим в современном научном мировоззрении является редукционистский подход, согласно которому психические состояния можно в принципе свести к активности мозга. В этой статье я рассматриваю некоторые полученные в последние годы данные, которые проливают свет на природу связи между содержанием психических процессов и активностью мозга. Эти данные, касающиеся кодирования сенсорной и семантической лингвистической информации, а также более сложной информации, относящейся к содержанию абстрактных концепций, показывают, что активность мозга, сопровождающая извлечение смысла, имеет широко распределенный вероятностный характер, не соответствующий природе ментального содержания, которое, как правило, определено и имеет холистический характер. Таким образом, на основе имеющихся в настоящее время эмпирических данных редукционизм вряд ли можно рассматривать как жизнеспособную опцию и единственный возможный в рамках материализма вариант, это признание ментальности эмерджентной сущностью.

Ключевые слова: содержание сознания, активность мозга, редукционизм, семантика, фМРТ, многомерный анализ паттернов

DOI: 10.31857/S004446772206003X

ВВЕДЕНИЕ

С появлением и развитием все более изощренных методов регистрации активности мозга нейробиология начинает проникать во все вообразимые области гуманитарных наук. Уже трудно найти сферу наук о человеке, в которой не было бы подраздела с приставкой “нейро-” (социальная нейронаука, культурная нейронаука, нейроэкономика, нейроэтика, нейроэстетика, нейротеология и т.д.). Эмпирические данные, лежащие в основе этих вновь возникших дисциплин, состоят в экспериментально выявляемых корреляциях между психическими (чаще всего варианты самоотчета или параметры поведения) и физическими (активность мозга) переменными. Интерпретация этих корреляций, как правило, базируется на редукционистском мировоззрении, согласно которому психические переменные являются производной активно-

сти мозга. То есть предполагается, что, хотя мы пока и не знаем, как это сделать, в принципе, содержание психики может быть выведено из активности мозга.

В этой статье я хочу рассмотреть некоторые данные о природе связи между содержанием психических процессов и активностью мозга, чтобы оценить, в какой степени эти данные согласуются с редукционистским взглядом на природу психических процессов. Я не буду останавливаться на всех вариантах и тонкостях философской проработки вопроса (см., например, (Robinson, 2020; Schaffer, 2018)), так же как и на полном обзоре научных теорий и эмпирических данных. В плане философии я ограничусь лишь онтологической стороной проблемы: являются ли субъективно воспринимаемые психические состояния подклассом состояний мозга, или психические состояния и состояния мозга фундаментально

различны (Robinson, 2020)? В плане нейробиологии я лишь выборочно рассмотрю некоторые работы, которые, на мой взгляд, в наибольшей степени проливают свет на природу связи между активностью мозга и содержанием сознания.

Философские аспекты проблемы

При описании феноменологии сознания философы часто используют термин “феноменальное сознание” (Chalmers, 1995; Dennett, 1991; Frankish, 2016), подразумевающий наличие определенных свойств субъективного опыта, таких как квалиа (Nagel, 1974; Chalmers, 1996). Эти характеристики являются предметом серьезных споров среди философов (см., например, (Hacker, 2012)), и я не буду здесь на них останавливаться. Говоря о содержании сознания, я буду иметь в виду то, что Блок называет доступным сознанием — информацией, которая доступна для сознательного использования и руководства действием. Эта информация может включать в себя ментальные представления внешних объектов и их свойств или внутренне генерируемые мысли и чувства, если они доступны для использования “в рассуждении и рациональном управлении речью и действием” (Block, 1995, стр. 227). Поскольку это содержание доступно для интроспекции и использования в поведении, оно доступно также и для научного исследования и подавляющее большинство работ по нейробиологии сознания исследуют именно его.

Декарт и многие другие философы прошлого рассматривали материальный и ментальный миры как две разные сущности. Эта дуалистическая позиция представляется крайне неудовлетворительной большинству современных философов, прежде всего потому, что в рамках современной науки трудно представить, какова может быть природа ментального мира и как он может взаимодействовать с материальным. Доминирует в современном мировоззрении материалистический монизм, или физикализм, отрицающий существование чего-либо помимо материи. Поскольку содержание сознания не кажется материальным, а материализм отрицает существование нематериальных явлений или считает, что они определяются движением материальных объектов (Smart, 2016), то с позиций материализма нужно либо отрицать существование психических процессов, либо считать их по-

бочным продуктом материальных процессов. Поэтому в рамках материализма спектр возможных интерпретаций природы этих явлений ограничен тремя вариантами. Первое направление называют “элиминативный материализм”, потому что оно отрицает реальность ментальных явлений (Ramsey, 2020). Второе, редукционизм, утверждает, что эти явления можно “свести” к активности мозга (Brigandt, Love, 2017; van Riel, Van Gulick, 2019). Представители третьего направления признают, что, хотя сознание и другие ментальные процессы являются результатом активности мозга, их нельзя “свести” к этой активности, то есть они являются “эмерджентной” сущностью. Наконец, в последние годы все большую популярность у специалистов, занимающихся изучением сознания, приобретают альтернативные физикализму философские позиции, такие как панпсихизм (Chalmers, 2017), нейрофеноменология (Varela, 1996) или нейтральный монизм (Stubenberg, 2018), но в этой статье я не буду на них останавливаться.

Элиминативисты считают, что обыденные представления о психических процессах (в том числе их субъективное восприятие) не имеют нейробиологического базиса. На основании этого делается вывод, что эти явления просто не существуют, так как критерием реальности существования ментального явления, с их точки зрения, является его редуцируемость до нейробиологического уровня (Churchland, 1986). Вариантом элиминативизма можно считать направление, которое рассматривает ментальные явления как иллюзии. Так, Деннетт и некоторые другие авторы считают, что феномены субъективного восприятия, такие как чувство боли, цвета и прочее, в корне ошибочны, потому что не соответствуют реальным свойствам объектов и процессам в мозге, и потому могут считаться иллюзией (Dennett, 1978; Frankish, 2016). Критики элиминативизма считают его логически непоследовательным и чрезмерно радикальным вариантом материализма (см., например, (Reppert, 1992; Searle, 1997)).

Редукционизм, в отличие от элиминативизма, признает, что ментальные явления реально существуют, но они могут быть “сведены” к физическим процессам в мозге. Редукционизм, как тенденция объяснять свойства сложных объектов свойствами составляющих их более простых объектов, возник и укрепился в процессе появления и развития есте-

ственных наук. В основе редукционизма лежит естественное и рациональное стремление к экономности и универсальности научных теорий. Во многих случаях редукционистский подход оказался плодотворным и в значительной степени определил прогресс науки за последние 200 лет. В других случаях, однако, редукция оказывается невозможной, так как поведение некоторых сложных систем подчиняется законам, которые не выводятся понятным образом из законов, управляющих поведением их компонентов.

Пожалуй, нигде вопрос редукции не являлся предметом таких дебатов, как при обсуждении природы ментальных явлений. В качестве примера крайнего редукционизма можно привести точку зрения Френсиса Крика, который после получения Нобелевской премии за открытие структуры ДНК стал заниматься нейробиологией: “Вы, ваши радости и печали, ваши воспоминания и ваши амбиции, ваше чувство личной идентичности и свободы воли — на самом деле не более чем поведение огромного скопления нервных клеток и связанных с ними молекул” (Crick, 1994). В 90-х — начале 2000-х годов Крик в соавторстве с Кристофом Кохом опубликовал серию статей, в которых они очерчивают программу научного решения проблемы сознания и советуют отбросить философские мудрствования (Crick, Koch, 1998, 2003): “Мы считаем, что философские аспекты проблемы (сознания) следует оставить в стороне, так как пришло время для ее научной атаки” (Crick, Koch, 1998, стр. 97). “Мы не будем описывать различные мнения философов, разве что скажем, что ... исторически у них очень плохой послужной список в получении достоверных научных ответов” (Crick, Koch, 1998, стр. 103). В основе этой критической в отношении философии позиции лежит глубоко редукционистское убеждение, согласно которому философия себя изжила, и физика и другие естественные науки способны дать ответы на все философские вопросы (Hawking, 1988).

Центральным звеном предложенной Криком и Кохом программы является поиск нервных коррелятов сознания (НКС). В частности, в последней совместной статье, опубликованной уже после смерти Крика, авторы в качестве центральной структуры сознания предлагают клаустрем (Crick, Koch, 2005). Интересно, что Кристоф Кох, который с 2011 года является президентом Института Аллена

по изучению мозга, с течением времени отошел от редукционизма и в настоящее время является адептом современного варианта панпсихизма, согласно которому ментальное не может быть сведено к материальному и является фундаментальным свойством всего сущего (Koch, 2021).

С прагматической точки зрения знание НКС можно использовать для предсказания ментальных феноменов на основе нервной активности, однако достаточно ли этого для понимания природы сознания? Наличие НКС можно объяснить даже в рамках дуализма. Какова природа этих корреляций? Как из работы мозга “возникает” содержание сознания? Есть ли причинная связь между активностью мозга, содержанием сознания и поведением? На субъективном уровне нам кажется, что содержание мыслей в значительной степени определяет наше поведение. Редукционистский подход предполагает, что поведение определяется исключительно активностью мозга, а каузальная эффективность ментального содержания — лишь кажущаяся. Чтобы объяснить эту кажущуюся эффективность, необходимо объяснить, как одно и то же состояние мозга порождает содержание сознания и соответствующее ему поведение. Предполагается, что содержание сознания “закодировано” в активности мозга и прогресс нейробиологии позволит в конечном итоге взломать этот код и “читать” содержание мыслей прямо по активности мозга.

Давайте рассмотрим, как философы определяют понятие редукции. “Основной вопрос редукции заключается в том, могут ли свойства, концепции, объяснения или методы из одной научной области (обычно на более высоких уровнях организации) быть выведены или объяснены с помощью свойств, концепций, объяснений или методов из другой области науки (обычно на более низких уровнях организации)” (Brigandt, Love, 2017, стр. 1). “Утверждение, что x сводится к y , обычно означает, что x есть не что иное, как y ” (van Riel, Van Gulick, 2019, стр. 1). В данном случае это означает, что концепции психологии должны непосредственно выводиться из концепций нейрофизиологии и содержание мыслей есть не что иное, как активность соответствующих нейронов.

Третья, потенциально совместимая с материализмом концепция состоит в том, что сознание — это эмерджентная сущность. Разные теоретики вкладывают разный смысл в

понятие эмерджентности, но общим во всех определениях является то, что эмерджентная сущность “возникает” из более фундаментальных сущностей, но не “сводится” к ним (O'Connor, 2020). Различают слабый и сильный эмерджентизм. В первом случае законы высшего уровня в принципе можно вывести из законов низшего, хотя они и кажутся “удивительными”, во втором случае это невозможно (Chalmers, 2006). Слабый эмерджентизм отрицает существование нисходящей каузальности. Сильный эмерджентизм предполагает меньшую степень согласованности между явлениями низшего и высшего уровней и допускает наличие нисходящей каузальности (Bedau, 1997).

В последующем тексте я попытаюсь проанализировать некоторые данные о характере нервной активности, сопровождающей некоторые ментальные процессы, с целью оценки правдоподобия выполнимости выше представленных требований редукционизма. В последние десятилетия проведено большое количество исследований кодирования/декодирования информации в активности мозга. В этих исследованиях под кодированием/декодированием обычно подразумевается использование математических алгоритмов классификации и распознавания паттернов. Под кодированием подразумевается предсказание параметров активности мозга исходя из семантики сенсорного восприятия или лингвистических переменных, а под декодированием — обратная процедура (см., например, (Naselaris et al., 2011; Wen et al., 2018)). Большая часть этих исследований выполнена с использованием фМРТ и относится к кодированию сенсорной (преимущественно зрительной) информации. Немало данных накоплено и о механизмах кодирования в мозге семантической лингвистической информации. Есть исследования о кодировании и более сложной информации, относящейся к содержанию мыслей, в том числе абстрактных научных концепций. В последующем тексте я выборочно рассмотрю наиболее представительные работы по каждому из этих направлений. Я ни в коей мере не претендую на полный обзор соответствующих исследований и выберу лишь отдельные, наиболее типичные и представительные, на мой взгляд, работы. Такой выборочный подход диктуется не только обилием исследований и невозможностью их полного обзора в этой короткой статье, но и тем, что для понимания сути эм-

пирических данных наиболее представительные работы должны быть рассмотрены более детально, чем это обычно делается в обзорах. Нужно отметить также, что все рассматриваемые процессы неизбежно связаны с извлечением информации из семантической памяти, и соответствующие исследования и теоретические модели во многом перекрываются с исследованиями и моделями семантической памяти. Я, однако, не буду рассматривать специфически связанные с памятью проблемы, такие как механизмы запоминания, хранения и извлечения следа, различия между эпизодической и семантической памятью и так далее.

Кодирование семантики зрительного восприятия

Под семантикой зрительного восприятия я в данном случае понимаю восприятие смысла увиденного, в противоположность, например, восприятию бессмысленной мозаики цветowych пятен. Обычно это связано с узнаванием объектов, что неизбежно требует участия памяти, но для начала я хочу рассмотреть простейший пример — восприятие направления движения. Известно, что важную роль в этом восприятии играет часть средней височной извилины (MT, или V5 у людей). Разрушение MT приводит к неспособности видеть движение объектов (Zihl et al., 1983). Регистрация ответов нейронов MT на восприятие движущихся в разных направлениях объектов в экспериментах на обезьянах показывает, что каждый из нейронов имеет максимальный ответ на определенное направление движения и менее выраженный ответ на другие направления движения. То есть ответ каждого нейрона имеет вероятностный характер и может быть описан с помощью функции распределения плотности вероятности (Lee, Maunsell, 2009). Однако содержание чувственного образа не имеет вероятностного характера — мы определяем направление движения объекта однозначно, а не в вероятностных терминах. Теннисист во время матча не сомневается даже долю секунды, летит ли мяч в правый или в левый сектор. Предложены гипотезы для объяснения того, как вероятностная репрезентация на уровне нейронов превращается в определенность на уровне сознания. По гипотезе Блока, например, имеет место соревнование между нейронными популяциями,

представляющими разные возможные черты (например, движение налево или направо), и победитель в этом соревновании “получает все” (Block, 2018). Остается неясным, как и где происходит выявление “победителя”. В последних строках своей статьи Блок подчеркивает, что он не допускает, что в мозге есть конечная стадия процессинга, на которой принимается решение, — “картезианский театр” в терминологии Деннетта (Dennett, 1991), однако альтернативного объяснения не приводит (Block, 2018).

Если моделировать процесс соревнования между нейронными популяциями механистически, в инженерных терминах, то выявление “победителя” требует, как минимум, наличия некоего “компаратора”, на котором должна сходиться активность всех соревнующихся модулей. Если придерживаться эпифеноменологической интерпретации сознания, то этим компаратором может быть только некая популяция нейронов, которая должна отвечать на приходящие от первичных модулей сигналы разной интенсивности по принципу “все или ничего”. Например, она будет пропускать сигналы одного модуля и блокировать все остальные. Активность этой популяции и всех вышестоящих в иерархии сенсорного анализа популяций нейронов должна однозначно соответствовать содержанию чувственного образа. Только в этом случае можно было бы думать, что один и тот же физический процесс (активность нейронов компаратора) дает начало как субъективному чувственному восприятию, так и всем последующим в иерархии активности мозга физическим процессам, ведущим в конечном счете к поведению. Каузальной силой в этой схеме должен обладать именно компаратор. Эмпирически ничего похожего на такого рода компаратор в мозге пока обнаружить не удалось.

На людях механизмы представления семантической информации в мозге изучаются преимущественно с использованием фМРТ. Замечу в скобках, что, строго говоря, эти исследования не выявляют нервный субстрат содержания сознания, потому что нервная активность сравнивается не с содержанием сознания, а с характеристиками стимула, которые предположительно должны быть представлены в сознании. В качестве математической модели иногда используется обычная линейная регрессия или итеративная Байесовская модель, а в последние годы обычным

стало применение нейронных сетей и алгоритмов машинного обучения. Для интерпретации результатов этих исследований важно учитывать, какие характеристики стимула используются в модели. При анализе как кодирования, так и декодирования обычно рассматривают три набора переменных, каждый из которых можно представить в виде многомерного пространства. Пространство стимула отражает физические характеристики стимула. Например, в случае монохромных зрительных образов пространство стимула представляет собой n -мерное пространство, где n — это количество пикселей в изображении, а значение по соответствующей шкале соответствует яркости пикселя. Каждый образ является уникальной комбинацией значений по шкалам и задается точкой в этом n -мерном пространстве. Пространство мозга моделируется в виде m -мерного пространства, где m — это количество вокселей в соответствующей области мозга (например, в первичной зрительной коре), а значение по каждой шкале выражает активность вокселя. Общее понимание в физиологии сенсорного восприятия состоит в том, что мозг реагирует на определенные признаки стимула, как это показано, например, для зрительного восприятия в работах Хьюбела и Уизела (Wurtz, 2009). Поэтому важно поместить между пространствами стимула и мозга промежуточное k -мерное пространство признаков, где k соответствует количеству извлекаемых признаков. Каждое изображение представляет собой уникальную комбинацию признаков и представлено точкой в этом пространстве. Обычно считается, что связь между пространством стимула и пространством признаков имеет нелинейный характер, а связь между пространством признаков и пространством мозга линейна (Wu et al., 2006). Признаки могут извлекаться разными способами. Например, в работе Кая с соавторами в качестве признаков использовали вейвлет-преобразование переменных пространства стимула (Kay et al., 2008). Однако в большинстве исследований пространство признаков представляет собой некую, предположительно осмысленную для испытуемого, категоризацию стимулов (например, лица versus здания, или различные сегменты пространства в задачах на ориентацию).

В исследовании Назелариса с соавторами сравнивалась предсказательная сила извлеченных разными способами признаков в от-

ношении активности разных зон зрительного анализатора. Оказалось, что структурные признаки изображения, такие как положение в пространстве, ориентация и пространственная частота, извлеченная с помощью вейвлет-преобразования входного сигнала, лучше предсказывали активность ранних областей зрительной коры (V1, V2 и V3), а семантические признаки (категоризация стимулов по содержанию) лучше предсказывали активность более высоко в иерархии расположенных областей зрительного анализатора (передняя затылочная кора) (Naselaris et al., 2009). Для категоризации стимулов по содержанию они сравнивались с набором из 1750 изображений, которые были предварительно классифицированы на 23 семантические категории независимыми наблюдателями. Был использован алгоритм оптимизации максимизации ожидания для определения вероятности активации каждого вокселя в определенной области мозга в ответ на предъявление изображения, относящегося к той или иной категории. В результате для каждого вокселя были получены распределения вероятностей его ответа на стимул каждой категории. Показано, что распределения вероятностей ответа на структурные и семантические признаки не перекрываются, то есть одни воксели преимущественно отвечают на структурные, а другие на семантические признаки. Кроме того, показано, что точность предсказаний для вокселя сравнима с описанной в экспериментах на животных точностью предсказаний для отдельных нейронов. Отобранные воксели (то есть те, которые отвечали на семантические признаки) были объединены в общую модель. Когда использовались лишь две семантические категории (одушевленные и неодушевленные объекты), максимальная точность предсказания этой модели достигала 90%; когда были использованы 23 категории, максимальная точность была 40% (Naselaris et al., 2009).

Я относительно подробно описал это исследование потому, что его можно считать типичным. Из него можно сделать несколько выводов. Во-первых, структурные и семантические признаки образа представлены в разных отделах зрительного анализатора. Механизм извлечения семантической информации из структурной остается неизвестным. Во-вторых, ответ отдельных вокселей, так же как и отдельных нейронов, имеет вероятностный характер. То есть каждый воксель с

большей вероятностью отвечает на стимулы определенной категории, но может отвечать и на стимулы других категорий. Как из этих вероятностей извлекается определенность — остается неизвестным. В-третьих, в данной работе для отнесения изображения к той или иной категории использовалась база данных из большого количества изображений. Можно думать, что и в мозге отнесение стимула к той или иной категории происходит путем сравнения с информацией, хранящейся в памяти, однако механизм этот пока неизвестен. Наконец, в-четвертых, при использовании 23 семантических категорий точность предсказания составляла всего лишь 40%. То есть на основе активности мозга в 40% случаев можно правильно определить, к какой из 23 категорий относится стимул, а в 60% случаев определение будет неверным. Нужно подчеркнуть, что 23 категории выбраны произвольно и в реальности количество категорий при восприятии зрительной информации несопоставимо больше. При увеличении же количества категорий резко снижается точность предсказания. То есть по этим данным активность мозга лишь очень грубо соответствует семантической информации, предположительно представленной в сознании.

Представленные выше данные подчеркивают сейчас уже хорошо известный факт: кодирование зрительных образов организовано в виде многоуровневой системы по ходу вентрального зрительного тракта. В первичной зрительной коре происходит извлечение базовых атрибутов нижнего уровня, таких как форма, пространственные отношения (включая положение в пространстве и размер), движение, текстура, яркость и цвет (Burge, 2010). В противоположность этому нейроны конечного звена вентрального зрительного пути в нижней височной извилине (НВИ) отвечают на принадлежность стимула к той или иной семантической категории (лица, объекты, части тела) (Gross, 2008). Атрибуты как низшего, так и высшего уровня могут быть с некоторой степенью надежности извлечены из активности мозга с помощью математического анализа (Hasson et al., 2010; Wen et al., 2018). Кодирование зрительной информации в мозге изучено лучше всего, но есть аналогичные исследования кодирования и слуховой информации, например, фрагментов музыки (Hoefle et al., 2018). Иерархическая послойная организация зрительного анализатора послу-

жила прототипом для создателей нейронных сетей глубокого обучения. Исходя из успешности использования этих сетей для решения задач категоризации и распознавания образов, можно думать, что подобная архитектура позволяет решать такие задачи, однако конкретные механизмы извлечения атрибутов высшего уровня в мозге неизвестны. Неизвестно также, как на основе этих атрибутов происходит категоризация объектов.

В любом случае в пределах вентрального зрительного пути обработка стимула заканчивается отнесением его к той или иной семантической категории. Степень селективности и инвариантности нейронов НВИ ограничена. Эти нейроны реагируют на большое количество разных стимулов, в основном в рамках предпочитаемой категории (Tsao et al., 2006). Другими словами, в то время как информация о категории стимула является явной на уровне отдельной клетки (например, по срабатыванию нейрона мы можем определить, был ли стимул лицом или нет), информация об идентичности конкретного стимула в категории имеет неявный вид (то есть по срабатыванию нейрона мы не можем сказать, чье это лицо) и распределяется в популяции нейронов (Quian Quiroga, Kreiman, 2010).

Кажется странным, что активность нейронов НВИ позволяет определить лишь, к какой категории относится объект. Если распознавание объектов (например, лицо конкретного человека) происходит на основе информации, приходящей из зрительного анализатора, то активность нейронов НВИ должна в той или иной форме эту информацию содержать. Действительно, в одной из недавних работ с регистрацией активности нейронов НВИ у обезьян, которым показывали изображения человеческих лиц, показано, что можно с достаточной точностью определить идентичность лица по активности лишь 200 нейронов НВИ, если каждое лицо представлено в виде точки в 50-мерном пространстве (Chang, Tsao, 2017). Для формирования этого пространства каждое лицо представлялось в виде показателей формы и яркости, из которых методом главных компонент извлекались 50 размерностей. Уникальность каждого лица определялась его положением в этом 50-мерном пространстве. Оказалось, что каждый из зарегистрированных нейронов НВИ преимущественно отвечал на какую-то одну размерность из 50, и по сумме

ответов 200 нейронов можно было вычислить уникальное сочетание размерностей для каждого лица. Максимальная точность предсказания идентичности лица по активности нейронов НВИ была 75% при общем количестве лиц, равном 40, и уменьшалась при увеличении количества лиц. Каждый нейрон отвечал на “свою” размерность не по принципу все-или-ничего – сила ответа линейно снижалась для размерностей, отклоняющихся от целевой на все больший угол, и падала до уровня случайной активности в плоскости ортогональной предпочитаемой размерности. Эти данные показывают, что информация, достаточная для идентификации лица, содержится в активности нейронов НВИ, хотя и ничего не говорят о том, как эта информация извлекается в мозге. Как, например, мозг извлекает информацию о координатах ключевых точек лица? Авторы предполагают, что это достигается с помощью архитектуры аналогичной иерархической глубокой сети с прямой связью, но это пока лишь гипотеза. Важно подчеркнуть, что активность нейронов НВИ кодирует не образ лица, а выраженность определенных характеристик. “Цель” нейронов НВИ состоит в том, чтобы настроить систему координат для измерения лиц, а не в том, чтобы идентифицировать лица (Chang, Tsao, 2017). Как из этой системы координат возникает образ лица, представленный в сознании, остается загадкой.

Перцептивная осведомленность о том, к какой категории принадлежит стимул, появляется уже через 100–170 мс после его предъявления и связана с активностью НВИ, а узнавание конкретного лица происходит через 300 мс и связано с активностью так называемых “концептуальных клеток” в гиппокампе (Quian Quiroga, 2016). Концептуальные клетки отвечают на определенные концепции (например, знакомый человек), а не на отдельные атрибуты. Ответы этих клеток отличаются высокой специфичностью (например, только на этого, но не на какого-либо другого человека) и высокой инвариантностью (на все очень разные атрибуты этого человека, включая внешний вид, звук голоса, написанное или произнесенное имя). Концептуальные клетки найдены только у людей, но не у животных. У людей показано также наличие нейронов, кодирующих ассоциации между концепциями. Такие нейроны могли отвечать, например, на изображение актера и изображение самолета, если этот актер сни-

мался в фильме под названием “Аэроплан” (Rey et al., 2020). Таким образом, в то время как зрительная кора высокого уровня участвует в начальной дифференциации, разделяющей стимулы на категории примерно через 100 мс после их предъявления, извлечение смысла и узнавание происходит в течение последующих 200 мс, после чего активация передается нейронам гиппокампа для кодирования концепций и запоминания ассоциаций между ними.

На примере зрительного анализатора можно видеть, что процесс анализа информации по мере продвижения от низших уровней к высшим состоит в последовательно сужающейся семантической категоризации. Адаптивный смысл этого очевиден. Например, если в течение 100 мс зрительный анализатор способен определить, что воспринимаемый объект является лицом или зданием, это резко снижает количество возможных вариантов развития событий и организации поведения. Остается неясным, как конкретно эта категоризация осуществляется в мозге. На входе, в первичной зрительной коре нейроны отвечают на зрительную стимуляцию распределенной активацией, которая вероятно связана с простыми свойствами зрительного объекта (яркость, цвет, движение, форма). По наиболее популярной сейчас Байесовской модели, сверху спускается гипотеза о том, какого рода объект мы можем увидеть в текущей ситуации, и на основе этой гипотезы рассчитывается комбинация визуальных свойств, которая сравнивается со входной комбинацией. В результате сравнения гипотеза либо принимается и сигнал передается в верхние отделы для проверки уточняющих гипотез, либо отвергается и заменяется альтернативной гипотезой. Показано, что точность предсказания семантической категории стимула на основе фМРТ-данных улучшается, когда для классификации используются двунаправленные рекуррентные нейронные сети, в конструкцию которых заложены как восходящие, так и нисходящие потоки информации (Qiao et al., 2019). Предполагается, что мозг отдает приоритет декодированию высокоуровневых атрибутов, потому что они более релевантны с точки зрения поведения и категоризации и более инвариантны, соответственно, их легче удерживать в рабочей памяти. Поэтому декодирование более высокого уровня налагает нисходящие ограниче-

ния на менее надежное декодирование нижнего уровня (Ding et al., 2017).

Для того чтобы генерировать гипотезы, мозг должен извлекать информацию о сходных ситуациях из семантической и/или эпизодической памяти. Значит, уже самые первые этапы сенсорного восприятия неразрывно связаны с извлечением информации из памяти. Например, знание о том, в какой ситуации я нахожусь, извлекается из памяти о том, где я находился и что делал в предшествующие моменты времени. Так или иначе, на выходе вентрального зрительного тракта через 100 мс в явном виде кодируется принадлежность воспринимаемого объекта к какой-либо семантической категории (например, лица). Далее, по теории Кироги, в течение последующих 200 мс происходит определение субъективного смысла воспринимаемой информации (т.е., например, что это не просто лицо, а лицо моего соседа). Процесс извлечения смысла заканчивается активацией ансамбля нейронов гиппокампа, соответствующего концепции моего соседа. Однако как происходит извлечение смысла? В отношении этого Кирога говорит лишь, что это происходит, вероятно, не в зрительном анализаторе и не в гиппокампе, а требует участия других областей коры (Quian Quiroga, 2020).

В какой-то степени на этот вопрос отвечает недавнее исследование узнавания лиц близко или поверхностно знакомых людей (di Oleggio Castello et al., 2021). Считается, что лица обладают особым статусом в иерархии визуальных стимулов в силу их значимости в эволюции человека как существа социального. Соответственно, в зрительном анализаторе есть области, специализирующиеся именно на восприятии лиц, такие как лицевая область в веретенообразной извилине (Grill-Spector et al., 2004). Однако для извлечения всей необходимой информации о человеке активации лишь веретенообразной извилины недостаточно. Авторы рассматриваемой работы задались вопросом, какие области мозга участвуют в опознании близко и поверхностно знакомых людей и одинакова ли топография этих областей у разных людей, знающих одного и того же человека. Для ответа на последний вопрос авторы использовали несколько искусственный прием “гипервыравнивания” фМРТ-данных всех испытуемых. Испытуемые предварительно просматривали один и тот же фильм, и у каждого из них для последующего анализа были выбраны лишь

те воксели, которые у всех испытуемых одинаково активировались при просмотре этого фильма. При анализе данных использовали методы многомерного анализа паттернов (МАП). Было обнаружено, что у всех испытуемых личности как близко, так и поверхностно знакомых людей можно было декодировать из активности базовой системы визуальной обработки лиц, включающей помимо лицевой области веретенообразной извилины большой набор структур в теменной, височной и лобной коре и преклиновидной полоске. Для представления близких знакомых дополнительно требовалась активация расширенной системы обработки невизуальной информации социального характера, включающей правую височно-теменную связку, медиальный префронтальный кортекс, преклиновидную полоску и правый островок (di Oleggio Castello et al., 2021). Когда далее мы будем рассматривать работы по кодированию концепций, мы увидим, что такое широко распределенное представительство характерно для репрезентации практически любого смысла. Как из этой распределенной активности возникает смысл — остается загадкой.

Моделирование содержания рабочей памяти

Как видно из предыдущей секции, различные характеристики стимула можно предсказать из активности мозга. Есть данные, что можно предсказать даже субъективную уверенность в наличии той или иной характеристики (Burge, 2010; Peters et al., 2017; van Bergen et al., 2015). В последние годы стало популярным применять для описания поведения популяций нейронов Байесовскую модель. Согласно этой модели, извлечение информации из активности популяции нейронов дает не характеристику стимула (например, направление движется слева направо), а функцию распределения вероятностей в пространстве возможных направлений движения. Нейроны как бы рассчитывают апостериорную вероятность с учетом эффекта стимула и вероятности события на основе предшествующего знания (Rescorla, 2015). По этой теории активность совокупности нейронов содержит совместное представление как самого стимула, так и его неопределенности и, возможно, даже распределение полной байесовской апостериорной вероятности (Jazayeri, Movshon, 2006).

Субъективное ощущение неуверенности, связанное с неопределенностью информации, может иметь место при наличии помех в процессе восприятия (например, густой туман или плохое зрение). Точно так же мы можем быть не уверены в содержании информации, хранящейся в памяти, например, когда нужно удерживать большой объем информации в рабочей памяти. То есть, по крайней мере в некоторых случаях, появление в сознании информации сопровождается субъективной уверенностью/неуверенностью в точности этой информации. Чему соответствует это чувство в активности мозга? Выяснению этого вопроса посвящена недавно опубликованная работа, в которой тестировались предсказания Байесовской модели в отношении содержания рабочей памяти о локализации точки в пространстве. Было показано, что среднее значение распределения вероятностей, декодированных из BOLD-активности вокселей ретинотопных кортикальных областей, предсказывало поведенческие ошибки при выполнении теста на рабочую память, а ширина этого распределения предсказывала субъективную неуверенность в результате (Li et al., 2021). С позиций редукционизма этот результат можно интерпретировать как доказательство того, что не только содержание рабочей памяти, но и субъективная уверенность в ее надежности “записаны” в активности нейронов. Но так ли это? В работе Ли с соавторами содержание ментального домена предсказывается из параметров активности мозга с помощью генеративной Байесовской модели BOLD-активности (van Bergen et al., 2015). Эта модель позволяет (с некоторой, не очень высокой степенью надежности) “извлечь” из активности нейронов содержание сознания. Но может ли такое извлечение происходить в самом мозге? Согласно теории кодирования распределения вероятности в популяции нейронов, мозг знает генеративную модель, которая описывает активность нейронной популяции как функцию характеристик стимула (например, его местоположения или ориентации), включая распределение шума. Использование этих знаний позволяет мозгу оценить соответствующий уровень неопределенности, связанный с функцией стимула (Jazayeri, Movshon, 2006; Ma et al., 2006). Ли с соавторами предполагают, что использованная ими для декодирования распределения вероятностей Байесовская модель должна быть похожа на ту, которую мозг может ис-

пользовать для принятия решений (Li et al., 2021). Однако где в мозге записана эта модель, откуда она появилась, и где и как производится расчет распределения вероятностей и вычисляется его среднее значение и вариация? На все эти вопросы теория ответов не дает. Если расчеты делает мозг, то результат этого расчета должен появиться в виде активности какой-то другой популяции нейронов. Ничего подобного в работе Ли с соавторами не обнаружено. Например, можно было бы думать, что активность ретинотопных кортикальных областей – это низший уровень процессинга, из которого на более высоких уровнях в ассоциативной коре как раз и извлекается нужная информация. Однако в работе Ли с соавторами показано, что в отношении предсказания содержания сознания активность ассоциативных зон затылочной и лобной коры ничем не отличается от активности ретинотопной коры – из нее также можно извлечь это содержание лишь с помощью той же математической модели, но само содержание там не представлено. Таким образом, в работе Ли с соавторами, как и во многих других похожих работах, показано, что с помощью математического анализа исследователь может извлечь из активности мозга информацию, коррелирующую с информацией, содержащейся в сознании, однако остается загадкой, как и где это происходит в реальности. Как содержание сознания извлекается из широко распределенной активности мозга и где (помимо сознания) оно представлено?

Примеры из нейролингвистики

Цель нейролингвистики – расшифровать нейрональную основу знания и использования языка. В связи с обсуждаемыми в этой статье вопросами наибольший интерес представляет кодирование в мозге семантической, то есть смысловой информации. Лингвисты до сих пор не пришли к единому мнению в отношении того, как определить смысл слова. Споры идут, например, по поводу того, в какой степени связанное с данным объектом или явлением знание является частью смысла слова. С точки зрения минималистов, значение слова – это встроенное языковое понятие, которое нельзя рассматривать в отрыве от языка. То есть никакое относящееся к данному объекту или явлению знание не является частью значения слова. Максималисты же, наоборот, считают, что значение сло-

ва уходит корнями в человеческое знание, опыт, ментальные репрезентации и другие нелингвистические концепции. В вычислительной лингвистике принято считать, что значение слова распределено через все контексты, в которых это слово может быть использовано, и количественно это значение можно определить путем простого подсчета всех возможных контекстов. Этот подход называют дистрибутивной семантической моделью (ДСМ). ДСМ позволяет представить значение слова в виде реального числа, путем подсчета количества контекстов, в которых это слово используется в достаточно большой базе письменных текстов. ДСМ часто используется в когнитивных и нейролингвистических исследованиях. Существует два основных варианта ДСМ. В первом варианте составляется контекстуальная матрица слов. В этой матрице каждое слово задано рядом значений, каждое из которых равно количеству случаев, когда это слово встречается в контексте с каким-либо другим словом. В последние годы чаще используется другой вариант ДСМ, в котором с помощью нейронных сетей рассчитывается вероятность найти слово в определенном контексте. Используется прямая (feed-forward) нейронная сеть, у которой в первом слое есть вектор начальных весовых коэффициентов для каждого слова в словаре. Проходя через тело текста методом скользящего окна, сеть учится предсказывать вероятность нахождения каждого слова в определенном контексте, заменяя начальные весовые коэффициенты на рассчитанные вероятности. Полученная модель называется моделью встраивания слова (МВС, word embedding). МВС можно получать и другими методами, основная идея остается той же и была сформулирована уже в 50-х годах прошлого века: “слово характеризуется его компанией” (Firth, 1957). Слова, относящиеся к одному и тому же семантическому домену, чаще встречаются в одинаковых контекстах. Степень сходства двух слов можно оценить корреляцией их весовых коэффициентов в матрице. Например, для слов “месяц” и “неделя” корреляция равна 0.74, а для слов “месяц” и “высокий” – 0.22 (Huth et al., 2016). Первая работа, в которой ДСМ использовалась в нейролингвистическом исследовании, была опубликована в 2008 году (Mitchell et al., 2008). Была использована фМРТ, записанная в эксперименте с предъявлением 60 конкретных существительных, принадлежащих 12 семантическим кате-

гориям, которые предъявлялись девяти испытуемым в случайном порядке 6 раз каждое. фМРТ-ответ на каждое слово рассчитывался как среднее всех ответов на это слово. Вероятность активации вокселя в фМРТ-образе мозга представлялась в виде взвешенной суммы семантических значений слова, умноженной на коэффициент, рассчитанный описанной в статье моделью. Слово было представлено в виде вектора, в котором каждое значение соответствовало его встречаемости с одним из 25 сенсомоторных глаголов (например, “видеть”, “слышать” и так далее) в большом теле текста (триллион слов). Средняя точность предсказания семантической категории на основе фМРТ была 0.77, а предсказания слов внутри категории – 0.62. Для случайно сгенерированных (бессмысленных) категорий точность предсказания была 0.60. Наиболее информативные области мозга были расположены в левой нижней височной и лобной извилинах, а также в зрительных областях и моторной коре, и в случае глаголов с большей вероятностью обнаруживались поблизости от функционально когерентной области коры (например, моторная кора для глагола “толкать”). Наиболее яркий результат этой работы состоял в том, что локализация семантических центров и сила ответа на стимулы были более или менее одинаковы у разных испытуемых.

Следующая веха в исследованиях в этой области заложена в работе (Huth et al., 2016), авторы которой поставили себе задачу описать “семантическую карту” мозга, каждая единица которой отвечает сильнее на слова с определенными семантическими характеристиками. В отличие от предшествующих работ, в качестве стимулов использовались не отдельные слова, а прослушивание фрагмента текста. МВС каждого слова из прослушанной истории строили путем вычисления его сочетания с каждым из 985 обычных английских слов (таких как “выше”, “беспокойство”, “мать”) в большом теле английского текста и использовали для выявления ответов каждого вокселя в фМРТ-образе мозга. Кластеризация семантических признаков всех слов позволила создать 12 семантических категорий. Анализ фМРТ-ответов методом главных компонент выявил четыре компонента, объясняющих большую часть вариации. Первый, наиболее сильный в плане объясненного разнообразия компонент одним своим полюсом представлял категории, от-

носящиеся к людям и социальным взаимодействиям, а другим – перцептивные, количественные и пространственные дескрипторы. Остальные три компонента труднее поддавались интерпретации. Описанные в статье семантические категории охватывали далеко не все возможные смысловые категории, и, более того, некоторые из них кажутся достаточно случайными. Это может быть связано с использованием ограниченной лингвистической базы, на основе которой строилась модель.

В исследовании (Pereira et al., 2018) была поставлена задача создать универсальный декодер, потенциально способный извлечь из активности мозга, записанной в процессе чтения текстов, значения слов, фраз и предложений на любую тему, включая абстрактные идеи. Семантические векторы были посчитаны для всех слов базового словаря (~30000 слов). Кластеризация этих векторов позволила выявить 200 семантических категорий, 20 из которых были отброшены в силу трудности интерпретации. Затем из каждой категории было выбрано представительное слово, и декодер тренировали путем предъявления этих слов. Затем декодер тестировали на новом лингвистическом материале. Для отдельных слов сравнивали реальный семантический вектор слова с предсказанным на основе данных активности мозга. Средняя точность предсказаний была 0.7 (при уровне случайности = 0.5). Далее авторы показывают, что декодер можно использовать и для предсказания смысла фраз и предложений, описывающих понятия, представленные в словах, использованных для тренировки декодера. Средняя корреляция между реальным семантическим вектором фразы и декодированным из фМРТ-данных вектором была 0.35. Для конструкции декодера использовали 5000 наиболее информативных вокселей у каждого испытуемого. Как и в предшествующих работах, локализация этих вокселей была похожа у разных испытуемых. Оказалось, что они достаточно широко разбросаны по разным областям коры и известным сетям покоя: 21% – языковая сеть; 15% – дефолтная сеть; 23% – сети внимания; 19% – зрительная сеть; 22% – другие области мозга.

Давайте теперь, после рассмотрения этих этапных и представительных исследований в области кодирования лингвистической семантической информации, попробуем разобраться в том, как эти данные можно интерпретировать в плане соответствия представ-

ленно в сознании смысла слов выявляемым с помощью фМРТ паттернам активности мозга. Прежде всего нужно отметить, что использование модели встраивания слова (МВС) в качестве идентификатора его смысла имеет свои ограничения. МВС зависит от размеров и содержания базы текстов, использованных для ее построения. Показано, что на одних и тех же данных разные МВС могут давать разные результаты (Abnar et al., 2017). Кроме того, два слова (или фразы) с высокой корреляцией их семантических векторов могут иногда обозначать противоположные смыслы. Например, МВС слов “налево” и “направо” будут очень похожи, так как эти слова в текстах обычно сочетаются с одними и теми же глаголами (например, “иди налево” и “иди направо”), однако их смысл по сути противоположен. Поэтому полученные с помощью МВС “семантические карты” мозга непригодны для расшифровки истинного смысла услышанных фраз. Семантические категории, будь то 12 категорий, как в работе (Huth et al., 2016), или 200 категорий, как в работе (Pereira et al., 2018), — это лишь грубая тематическая классификация смыслов, наподобие того, как в библиотеке книги расставляют по темам — химия на одной полке, а детективные истории на другой. Это повторяет организацию зрительного анализатора, где восприятие лиц связано с одной частью веретенообразной извилины (face area), восприятие мест с другой (place area), а восприятие форм с третьей (shape area) (Kanwisher et al., 1997). Для того, чтобы такая тематическая классификация была возможна, необходимо, чтобы тематические категории каким-то образом распознавались на предшествующем этапе анализа, однако механизмы этого распознавания пока неизвестны. Можно думать, что это распознавание должно включать извлечение информации из семантической памяти и сравнение признаков воспринимаемых объектов с признаками, характерными для разных семантических категорий. Строго говоря, рассмотренные выше работы не исследуют связь между активностью мозга и содержанием сознания. Смысл воспринимаемых образов или слов оценивался не по отчетам испытуемого, а косвенно, по характеристикам стимула, интуитивно связанным со смыслом. Можно думать, что, если бы в этих работах отчеты испытуемых регистрировались, они бы коррелировали с этими характеристиками на уровне, близком к единице. Активность

мозга, как мы видели, коррелирует с семантическим вектором на уровне 0.35 (Pereira et al., 2018). То есть активность мозга позволяет с некоторым приближением извлечь грубую семантическую характеристику стимула, но не более того. Средняя точность предсказания на основе активности мозга семантической категории, к которой относится слово, была достоверно выше уровня случайных совпадений, но не очень от него отличалась (0.7 и 0.5 соответственно (Pereira et al., 2018)). Это значит, что, так же как в случае восприятия зрительных образов, активность мозга при восприятии лингвистической информации имеет вероятностный характер. И, так же как кодирование отдельного лица, кодирование отдельного слова или фразы представлено в виде активности, широко распределенной по разным отделам мозга. Механизмы извлечения смысла из этой широко распределенной и вероятностной по своей природе активности остаются непонятными.

Подходы и общие данные по кодированию концепций

Вместе с рассмотренными выше данными о “кодировании” в мозге семантики слов, механизмы кодирования мыслей, и особенно абстрактных концепций, представляют, пожалуй, наибольший интерес, так как они связаны со специфически человеческими когнитивными процессами, без которых невозможно бы существование человеческой культуры. Можно выделить два основных методологических подхода к вопросу о репрезентации мыслей в активности мозга. Классический когнитивизм, в основе которого лежит вычислительная теория разума, исходит из представления, согласно которому мозг принципиально не отличается от компьютера и устроен по принципу функционально специализированных модулей (Lilienfeld et al., 2010). Модули, специализирующиеся на восприятии сенсорной информации или организации движения, отделены от модулей, участвующих в мыслительной деятельности, в качестве которых чаще всего рассматриваются области височной коры, связанные с лингвистическими процессами. Соответственно, смысл символов и концепций, в том числе извлеченный из сенсорной информации, обрабатывается в специальном центре, в качестве которого чаще всего рассматривают передний височный полюс (Lambon Ralph et al., 2016).

Альтернативой традиционному когнитивизму является популярное сейчас направление, которое называют “воплощенная когнитивизация” (*embodied cognition*). Концепция воплощенной когнитивизации (КВК) постулирует, что смысл символов и концепций имеет корни в нашем опыте взаимодействия с внешним миром и доступ к концептуальному знанию задействует те же процессы, которые активны при получении или непосредственном использовании этого знания (Shapiro, 2019). КВК предсказывает, что понимание смысла возникает в результате “проигрывания” чувств, испытанных при восприятии объекта, на который ссылается слово. Таким образом, сенсомоторные области, участвующие в восприятии и действии, должны перекрываться с областями мозга, которые активны во время понимания речи (Barsalou, 2008; Bergen, 2012). Промежуточный вариант (слабая версия КВК) предполагает иерархическую организацию семантического процессинга и существование зон конвергенции, связанных с сенсорными и моторными областями (Damasio, Damasio, 1994; Papero et al., 2014).

Кроме теоретических моделей организации когнитивных процессов, большое значение в этой области исследований, которую иногда называют нейросемантикой, имеют методы анализа данных. Большая часть наиболее интересных результатов получена в последние годы с использованием методов многомерного анализа паттернов (МАП), которые использовались и в некоторых уже описанных в предыдущих секциях исследованиях распознавания лиц и семантики слов (di Oleggio Castello et al., 2021; Pereira et al., 2018). Прежде чем рассмотреть последние данные о репрезентации концепций в активности мозга, полученные методами МАП, я вкратце рассмотрю данные тестирования предсказаний КВК традиционными методами статистического параметрического картирования (СПК).

Данные исследований, изучающих доступ к одной и той же семантической информации при использовании разных стимулов и разных типов задач, показывают, что семантические концепции представлены в мозге в виде распределенных паттернов активности, которые могут быть по-разному задействованы как стимулами разных форматов, так и особенностями задания (Yee et al., 2013). Извлечение знания о каком-то атрибуте объекта (например, цвет) сопровождается активаци-

ей тех же областей коры, которые активируются при сенсорном восприятии этого атрибута (Hsu et al., 2011). То же показано в отношении моторных атрибутов (Chao, Martin, 2000). В целом данные нейровизуализации, нейропсихологии и исследования эффектов транскраниальной стимуляции мозга показывают, что семантические знания об объектах построены вокруг их сенсорных и моторных атрибутов и что эти атрибуты хранятся в соответствующих сенсорных и моторных областях мозга, что согласуется с предсказаниями КВК (Yee et al., 2013).

Хотя фМРТ-данные, в целом согласующиеся с КВК, многочисленны (см., например, обзор (Barsalou et al., 2003)), их анализ показывает, что доступ к знанию часто активирует области коры, расположенные немного впереди областей, активируемых при получении этого знания, причем этот сдвиг тем больше, чем более абстрактная форма знания извлекается (Rugg, Thompson-Schill, 2013). В целом, если связь конкретных семантических концепций с активацией сенсорной и моторной коры многократно показана, эта связь менее очевидна для абстрактных концепций, которые могут быть в большей степени связаны с активацией лингвистических зон коры (Hart, Kraut, 2007). Desai и соавт. (Desai et al., 2013) обнаружили, что сенсомоторная активация в ответ на слова, означающие действия, сильно зависит от контекста. Они наблюдали постепенное снижение вовлеченности сенсомоторных областей при представлении буквальных, метафорических, идиоматических и абстрактных значений этих слов. Кодирование абстрактных концепций, которые не имеют очевидных сенсомоторных компонентов, таких как “числа”, “демократия” или “истина”, представляет собой серьезную проблему для КВК (Dove, 2016). Нарушения сенсомоторного функционирования регулярно сопровождаются нарушениями процессинга конкретных синтаксических знаний, но абстрактная концептуальная информация в гораздо меньшей степени связана с сенсомоторными областями (Hauk, Tschentscher, 2013). Так, Вукович с соавторами показали, что блокирование моторных областей коры с помощью транскраниальной магнитной стимуляции замедляло понимание слов, связанных с действием, но понимание абстрактных слов даже ускорялось (Vukovic et al., 2017).

Слабый вариант КВК, предполагающий существование зон конвергенции и иерархи-

ческую организацию семантического процессинга, считается в настоящее время наиболее перспективным (Galetzka, 2017), однако конкретные механизмы мультимодальной интеграции неизвестны (Binder, Desai, 2011). Исследователи в области КВК предполагают, что крупномасштабные нейронные сети, включающие области мозга, участвующие в восприятии и движении, необходимы для начального обучения и последующего применения семантических понятий, и что специфическое взаимодействие между системами, поддерживающими обработку речи, и системами, поддерживающими механизмы восприятия и движения, позволяет формировать абстрактные концепции (Tschemtscher, 2017). Но, может быть, связь с системами, поддерживающими механизмы восприятия и движения, важна лишь на стадии формирования концепции? Азиз-Заде и Дамасио (Aziz-Zadeh, Damasio, 2008) считают, например, что хорошо знакомые метафоры могут не использовать те же сенсомоторные ресурсы, которые нужны для недавно созданных метафор. Это предположение подтверждается данными, показывающими, что абстрактные концепции ассоциируются с сенсомоторными переживаниями лишь на ранних стадиях развития. Например, у детей чувство привязанности и любви часто сопровождается ощущением физического тепла. Эта ассоциация может сохраняться долго, но у взрослых абстрактные концепции уже могут быть отделены от сенсомоторной основы (Casasanto, 2017).

Недавние обзоры последних данных предоставляют доказательства в пользу того, что нейронные репрезентации социальных и эмоциональных знаний, психических состояний и концепций величины вовлекают системы мозга, участвующие в соответствующих переживаниях, и, таким образом, подтверждают расширение воплощенных моделей организации семантической памяти на несколько типов абстрактных знаний. В целом, однако, можно заключить, что определенные данные о связи абстрактных концепций с активацией сенсомоторной коры отсутствуют. В частности, ни одно исследование с использованием стимуляции мозга не продемонстрировало наличие причинной связи между активностью моторной коры и процессингом абстрактных слов. Нет доказательств того, что временное блокирование моторной коры с помощью транскраниальной магнитной стимуляции нарушает семантическую обработку абстрактных

понятий. Также нет никаких доказательств в пользу прямого действия стимуляции моторной коры на обработку чисел (Tschemtscher, 2017).

Далее я рассмотрю недавние работы по нервным репрезентациям концепций, которые позволили существенно продвинуться вперед благодаря использованию методов многомерного анализа паттернов (МАП) с использованием машинного обучения (см. (Bauer, Just, 2019; Vargas, Just, 2020) для более полного обзора этих работ). Эти методы более чувствительны, чем традиционно использовавшиеся в нейровизуализационных исследованиях методы статистического параметрического картирования (СПК). Кроме того, в них заложена другая идеология. В основе СПК лежит предположение об участии в когнитивных процессах определенных центров мозга. Поэтому одним из критериев выявления достоверных вокселей является их группирование в пространственно-ограниченные кластеры. Методы МАП позволяют выявить достоверные воксели независимо от того, группируются ли они друг с другом или разбросаны по всему мозгу.

Одним из подходов в рамках МАП является анализ сходства репрезентации (АСР) разных концепций. АСР переводит паттерн активации одной концепции в паттерн ее схожести на другую концепцию. Другой подход — использование факторного анализа или анализа главных компонент для извлечения “нейронально-значимых” размерностей из многомерного паттерна активации. Под нейронально-значимыми подразумевается то, что набор концепций может систематически активировать набор релевантных вокселей. Например, конкретные объекты, которые влекут за собой взаимодействие с частями человеческого тела (например, ручные инструменты), вызывают активацию моторных и премоторных областей, так что возникает нейрональная размерность взаимодействия тела и объекта (Just et al., 2010).

Области мозга, соответствующие размерности, могут быть локализованы по факторным нагрузкам различных кластеров вокселей. После того как выявлены размерности и связанные с ними концепции и воксели, эти размерности нуждаются в интерпретации, которая часто делается на основе прошлого знания о функциональной роли вовлеченных регионов и характера концепций, тесно связанных с размерностью. Один из подходов к

оценке правдоподобия интерпретации состоит в том, чтобы получить от независимой группы экспертов оценки выраженности постулируемой характеристики в каждой из концепций. Корреляция между рейтингом экспертов и факторными оценками позволит оценить, насколько хорошо интерпретация размерности соответствует данным активации. Этот метод использовался для извлечения и интерпретации семантически значимых размерностей, лежащих в основе репрезентации как конкретных существительных, так и абстрактных понятий (Just et al., 2010; Vargas, Just, 2019).

Основная теоретическая концепция, которая лежит в основе интерпретации пространственно распределенных нейронных репрезентаций, соответствует КВК и состоит в том, что области мозга, которые вместе представляют данную концепцию, соответствуют системам, которые участвуют в физическом и умственном взаимодействии с референтами концептов. Например, понятия, относящиеся к физически манипулируемым объектам, таким как нож, включают то, как они выглядят, для чего используются, как их держат и используют и т.д., в результате чего возникает нейронная репрезентация, распределенная по сенсорным, перцептивным, моторным и ассоциативным областям (Bauer, Just, 2019).

В качестве размерностей можно также рассматривать разные референты концепта, которые можно извлечь из описаний людей или из базы, содержащей большое количество текстов. В нескольких исследованиях использовались регрессионные модели для прогнозирования паттернов активации мозга, связанных с концепцией данного объекта, в соответствии с тем, как разные воксели “настроены” на различные размерности объекта и насколько важны эти размерности для определения концепции данного объекта. Были сделаны достаточно точные прогнозы с использованием свойств объектов, описанных участниками (Chang et al., 2011) или извлеченных из текстовых баз данных, таких как статьи в Интернете (Pereira et al., 2013). Обычная интерпретация этих данных предполагает, что сенсомоторные системы в мозге хранят или как-то обрабатывают информацию, которая является неотъемлемой частью понимания концепции объекта и включает информацию о взаимодействии тела с объектом, в соответствии с КВК. Альтернативные теории утверждают, что активация, наблюда-

емая в сенсомоторных областях, отражает воображаемые образы, или моделирование движения, которое происходит уже после концептуальной обработки, а фундаментальное значение концепции кодируется только в ассоциативных областях, таких как передняя медиальная височная доля. Однако исследования с использованием слов, относящихся к конкретным объектам, показали, что сенсомоторная активация появляется слишком рано, чтобы происходить из образов, генерируемых воображением после извлечения смысла (Kiefer et al., 2008), что свидетельствует в пользу первой интерпретации.

Кодирование эмоций

В качестве примера типичного подхода к анализу данных с использованием МАП рассмотрим работу (Kassam et al., 2013), авторы которой поставили себе целью выявить паттерны кодирования в мозге основных эмоций. В качестве испытуемых использовали 10 студентов, обучающихся драматическому мастерству. До эксперимента их просили написать сценарии для каждого из 18 эмоциональных слов и оценить каждый сценарий по семибалльной шкале на валентность, уровень возбуждения (arousal), уверенности, контроля и внимания, а также по 9 эмоциональным категориям. Во время эксперимента с записью фМРТ задачей испытуемых было активно испытывать эмоции в ответ на предъявленное на мониторе ключевое слово в соответствии с созданными ранее сценариями. Каждое из 18 слов предъявлялось 6 раз в случайном порядке. Анализ фМРТ-данных начинался с выбора вокселей с наиболее стабильным профилем активации в ответ на стимулы. У каждого испытуемого было выбрано 240 таких вокселей. Далее на первом шаге был использован один из методов машинного обучения (Gaussian Naïve Bayes) на части данных (4 из 6 предъявлений) для тренировки классификатора, задачей которого было выявить паттерн активации выбранных вокселей, соответствующий каждой из 18 эмоциональных категорий. На втором шаге классификатор тестировался на оставшейся части данных. Оба шага повторялись для всех возможных сочетаний обучающих и тестовых трайлов, что позволило оценить внутрииндивидуальную (within-subject) стабильность выявляемых паттернов. Для тестирования соответствия паттернов у разных участников (be-

tween-subject) классификатор тренировался на всех минус один участниках и тестировался на оставшемся с повторением этой процедуры соответствующее количество раз (Leave-One-Out Cross-Validation). Результаты внутрииндивидуального тестирования показали среднюю точность предсказаний эмоциональной категории 0.84 (при 0.5-уровне случайных совпадений). При межиндивидуальном тестировании средняя точность была 0.7 (варьировала от 0.51 до 0.81) и предсказания были достоверно лучше уровня случайных совпадений для 8 из 10 участников. Воксели, внесшие вклад в успешные предсказания, были широко распределены по всему мозгу, включая большую их часть во фронтальных и орбитальных областях коры (что нетипично для нейросемантической классификации физических объектов). В частности, успешность классификации не зависела от включения или исключения затылочной коры, свидетельствуя о том, что визуальная форма слова (например, его длина) не играла принципиальной роли в классификации. Хотя наиболее точная классификация наблюдалась при включении в анализ вокселей из всех областей мозга, классификация достоверно выше уровня случайных совпадений была возможна при использовании лишь вокселей из любой изолированной области, включая лобную, теменную, височную, затылочную кору или подкорковые области, что согласуется с данными метаанализов, показывающих, что переживание эмоций связано с активацией широко распределенных сетей мозга (Lindquist et al., 2012).

Отдельной задачей работы было определение смысловых размерностей выявленной активации мозга. Эта задача решалась с помощью двухуровневого эксплораторного факторного анализа паттернов активации. На первом уровне факторный анализ выполнялся для каждого испытуемого отдельно, используя матрицу корреляций между активностью 600 стабильных вокселей и принадлежностью стимула к одной из 18 эмоциональных категорий. 600 вокселей выбирались из шести билатеральных областей мозга (лобная, височная, теменная и затылочная доля, поясная кора и подкорковые области, за исключением мозжечка). Факторные оценки 10 первых факторов от каждого испытуемого использовались для факторного анализа второго уровня на всех испытуемых вместе. Анализ выявил четыре фактора, кодирующие релевантные эмоциям концепции, а также пятый

фактор, кодирующий длину стимулирующего слова (были извлечены два дополнительных фактора, но оказалось, что их трудно интерпретировать). Для интерпретации смысла этих факторов использовались четыре источника информации: 1) факторные оценки, показывающие, как 18 эмоций были ранжированы по данному фактору; 2) расположение вокселей, лежащих в основе каждого фактора, и предыдущие фМРТ-исследования, показывающие дифференциальную активацию в этих местах; 3) корреляция оценок факторов с оценками эмоций участниками по параметрам валентности и возбуждения; и 4) корреляция оценок факторов и оценок слов-эмоций независимой онлайн-выборкой из 60 участников. Как и в любом факторном анализе, интерпретация смысла факторов в некоторой степени субъективна. Фактор, объясняющий наибольший процент вариации, по-видимому, кодировал валентность эмоции. Положительные слова имели положительную оценку этого фактора, а отрицательные — отрицательную. Его факторные оценки почти идеально коррелировали с оценками приятности эмоциональных сценариев, сделанными участниками вне сканера. Области мозга, лежащие в основе этого фактора, также соответствовали интерпретации валентности, включая медиальные лобные области, участвующие в основных аффектах и регуляции эмоций, а также орбитальные лобные и средние области мозга, связанные с оценкой аффективной значимости. Второй фактор, по-видимому, коррелировал с возбуждением или подготовкой к действию. Его факторные оценки коррелировали с субъективными оценками возбуждения. Категории гнева, страха и похоти получили самые высокие оценки, тогда как грусть, стыд и гордость получили самые низкие оценки. В мозге этот фактор соответствовал активности базальных ганглиев и прецентральной извилины, участвующих в подготовке к действию, а также медиальной лобной области. Третий фактор кодировал, есть ли у эмоции социальный элемент (то есть другой человек). Физическое отвращение, которое с меньшей вероятностью касается другого человека, имело самые высокие оценки, тогда как ревность, зависть и похоть, требующие участия другого человека, имели самые низкие оценки. Воксели, лежащие в основе социального фактора, в основном локализовались в передней и задней частях по-

ясной коры, принадлежащих к дефолтной сети. Четвертый фактор, по-видимому, однозначно определял вождение, отделяя его от других категорий эмоций. Нервные области, связанные с этим фактором, включали веретенообразную извилину и нижние лобные области, участвующие в восприятии лиц, а также области, о которых ранее сообщалось, что они участвуют в обработке сексуальных стимулов. Наконец, пятый фактор кодировал длину слова. Его факторные оценки коррелировали с длиной стимулирующих слов, а нервные области, лежащие в его основе, локализовались только в затылочной коре. Данные этого исследования вносят некоторый вклад в разрешение давнего спора в психологии эмоций между сторонниками концепции базовых эмоций и конструктивистами, рассматривающими эмоции как эмерджентные сущности (Barrett, Russell, 2015). Хотя, в соответствии с теорией базовых эмоций, в этой работе показано существование специфических для каждой эмоции паттернов активации в мозге, факторная структура этой активации и ее широкий охват разных областей мозга больше согласуются с пониманием эмоций как эмерджентных сущностей в рамках теории конструктивизма.

Кодирование конкретных и абстрактных концепций

Похожий анализ паттернов активации, вызванной обработкой 60 объектных концепций, выявил три главные размерности: манипулируемость (например, орудия труда), еда (например, овощи или кухонная утварь) и укрытия (например, жилища и автомобили), — которые были связаны с активацией левой постцентральной и нижней височной извилины, левой нижней височной и нижней лобной извилины, и билатеральной парагиппокампальной извилины соответственно (Just et al., 2010). В другом исследовании анализировали фМРТ-данные, записанные в процессе многочасового просмотра фильмов. Факторный анализ паттернов активации мозга выявил четыре интерпретируемые размерности: подвижность, социальность, цивилизация и биологические объекты (Huth et al., 2012).

Важный вопрос — где кодируется соотношение семантических размерностей, определяющее смысл индивидуальной концепции. По логике КВК не должно быть отдельного места для кодирования этого смысла. Слабый

вариант КВК допускает, однако, существование зон конвергенции. Эмпирические данные не дают определенного ответа на этот вопрос. В некоторых работах объединение размерностей выявлено в тех же областях, которые кодируют и сами размерности (например, (Seymouret al., 2009)), в других — в передней части височной доли (Coutanche, Thompson-Schill, 2014).

Одним из самых значимых открытий нейросемантики является то, что паттерн активации, соответствующий данному понятию, во многом одинаков у разных людей. Когда два человека думают о понятии “яблоко”, их паттерны активации распределяются в одинаковых областях мозга и очень похожи. Этот феномен общности был продемонстрирован для нейронных репрезентаций конкретных объектов (Just et al., 2010), эмоций (Kassam et al., 2013), чисел (Damarla, Just, 2013) и социальных взаимодействий (Just et al., 2014). Способность людей точно классифицировать концепции предполагает, что они используют одни и те же свойства данного понятия. Если бы это было не так, людям было бы трудно найти общий язык. Показано, что наиболее определяющие свойства концепции автоматически активируются в любом случае вызова этой концепции, даже во время задач, для которых эта информация не имеет отношения к делу (Hsu et al., 2014).

Наибольший интерес и наибольший вызов для КВК представляет кодирование абстрактных концепций. Традиционный взгляд на абстрактность предполагает отсутствие перцептивной основы, в противоположность конкретности (Brysbaert et al., 2017). Можно ли тогда ожидать, что нейронные репрезентации абстрактных, так же как и конкретных концепций, будут базироваться в сенсорных и моторных областях мозга? Прямое сравнение кодирования конкретных и абстрактных концепций показало, что левая нижняя лобная извилина (ЛНЛИ) была среди небольшого набора областей мозга, которые позволяли классификатору распознавать паттерны активации, соответствующие абстрактным понятиям (Wang et al., 2013). Этот результат согласуется с данными метаанализа ранних работ, выполненных методами СПК, показывающими, что различие в картинах активации мозга при процессинге конкретных и абстрактных концепций наиболее выражено в ЛНЛИ, которая более активна именно в случае абстрактных концепций (Wang et al., 2010). Этот ре-

зультат оставляет открытым вопрос, какую информацию собственно кодирует ЛНЛИ, которая, помимо ее роли в лингвистических процессах, связана с фонологической рабочей памятью и процессами торможения (Festau et al., 2007).

Первые исследования, выполненные методами МАП, показывают, что паттерны активации мозга позволяют классифицировать набор абстрактных концепций в соответствии с их таксономическими категориями (Anderson et al., 2017). Показано, что для абстрактных концепций извлеченные из активации мозга семантические размерности отличаются от таковых, выявленных при изучении конкретных концепций. Так, Vargas и Just (2019), исследуя по фМРТ-данным паттерны активации, соответствующие 28 абстрактным понятиям (например, “этика”, “правда”, “духовность”), выявили три основные семантические размерности, которые соответствовали: 1) степени вербальной репрезентации концепции; 2) тому, была ли концепция внешней (или внутренней) по отношению к человеку; и 3) тому, имела ли концепция социальное содержание. Области мозга, связанные с первой размерностью, были те же (в основном ЛНЛИ), что и выявленные в метаанализе (Wang et al., 2010) при сравнении конкретных и абстрактных концепций. По гипотезе Vargas и Just (2020), ЛНЛИ может участвовать в интеграции смыслов данной концепции в множестве контекстов.

Некоторые авторы выделяют особый тип концепций, который они называют “гибридные” концепции, и которые лежат между конкретными и абстрактными концепциями (Vargas, Just, 2020). Эти концепции связаны с психологическими состояниями, которые можно испытывать, но не с непосредственным восприятием информации через органы чувств. К ним относятся эмоции, социальные и некоторые физические концепции. Нейро-семантические исследования этих концепций выявляют паттерны активации, близкие к тем, которые выявляются при исследовании объектных концепций (Kassam et al., 2013; Mason, Just, 2016; Just et al., 2014).

Научные концепции – это особый тип абстрактных понятий, изучаемых только в процессе формального образования. Нейронные репрезентации абстрактных концепций физики (например, гравитация, крутящий момент, частота) можно разложить на значимые базовые нейронные и семантические размер-

ности, несмотря на их абстрактность. В исследовании Mason и Just (2016) студентов физических факультетов просили думать о смысле 30 концепций из области классической физики. Использование мультивоксельного классификатора на базе машинного обучения позволило идентифицировать отдельные концепции со средней ранговой точностью 0.75. Классификатор, обученный на данных всех, кроме одного, участников идентифицировал концепции по данным оставшегося участника со средней точностью 0.71. Факторный анализ фМРТ-данных позволил выделить четыре основные размерности, лежащие в основе нейронного представления этих понятий: причинность, периодичность, алгебраическое представление (наличие количественных отношений между понятиями) и поток энергии, все из которых, по данным других работ, используются и для представления конкретных концепций. В работе (Mason et al., 2021) в качестве испытуемых использовали профессиональных физиков и в набор концепций включили в высшей степени абстрактные понятия из квантовой механики и астрофизики. Помимо уже описанных в предыдущем исследовании размерностей периодичности и алгебраического представления, были выделены дополнительные размерности, такие как нематериальность (невозможность непосредственного наблюдения), согласованность с классическими концепциями, размышление о каузальности в отношении ненаблюдаемых объектов и многоуровневая организация знания. В работе (Wang et al., 2021) показано, что математические, физические и химические концепции были связаны с похожими паттернами активации в зрительно-пространственной и семантической сетях, указывая на то, что эти сети играют ключевую роль в процессинге как математической, так и научной информации. Эти данные свидетельствуют о том, что абстрактные научные концепции представлены перепрофилированными нейронными структурами, которые первоначально развивались для более общих целей. Основные возможности мозга, лежащие в основе физических концепций, существовали задолго до того, как были развиты знания физики и математики (Baier, Just, 2019). В целом, несмотря на достигнутые успехи, механизмы нейронной репрезентации абстрактных концепций и соответствие этих механизмов слабой или сильной версии

КВК остаются предметом дебатов (Conca et al., 2021; Dove, 2021).

Итоги исследований нейросемантики

Итак, если подвести итог обзору исследований нейросемантики, то можно выделить три темы: 1) теоретическая основа – когнитивизм, КВК и их варианты; 2) методические подходы к сбору и анализу данных; 3) основные результаты. Теоретической основой исследований в нейросемантике является КВК, которая постулирует, что корни наших знаний о мире лежат во взаимодействии с этим миром. Соответственно, ожидается, что концепция некоего объекта представлена в мозге в виде распределенной активности всех областей мозга, которые активируются при восприятии и взаимодействии с этим объектом. Это ожидание кажется менее оправданным в случае абстрактных концепций, связь которых с сенсорными и двигательными процессами менее очевидна. Альтернативная КВК позиция, которая сейчас в чистом виде уже всерьез не рассматривается, утверждает, что извлечение смысла связано со специализированными модулями мозга, отделенными от сенсорных и двигательных модулей. Чаще всего в качестве такого специализированного модуля рассматривается передняя часть височной доли (ПЧВД). Гибридная теория, которую называют слабым вариантом КВК, признает роль так называемых зон конвергенции, в которых интегрируется информация от сенсорных и двигательных зон коры. Эти зоны могут находиться в ПЧВД или в лингвистических областях мозга (например, левая нижняя лобная извилина), или в смежных с сенсорными областями, более фронтально расположенных участках мозга. Считается, что роль зон конвергенции особенно велика в случае абстрактных концепций. Разделение между абстрактными и конкретными концепциями не абсолютно, признается существование гибридных концепций, которые не связаны напрямую с сенсорными и двигательными процессами, но связаны с состояниями, которые человек может чувствовать в виде некоторых телесных проявлений. То есть конкретные и гибридные концепции более явно “воплощены”, чем чисто абстрактные.

Методы анализа данных в рамках МАП более чувствительны, чем традиционные методы СПК, но их главная особенность состоит в

том, что они основаны на классификации паттернов активации мозга при обработке определенного набора концепций. То есть классификатор выбирает такие паттерны, которые лучше всего позволяют отличить друг от друга концепции из данного набора. Например, воксели, которые активируются при обработке всех или большинства концепций из набора, не будут выявляться классификатором, хотя они и участвуют в обработке каждой концепции. То же можно сказать про факторный анализ, результаты которого определяются матрицей корреляций между активацией вокселей и данным набором концепций. Достаточно посмотреть на интерпретацию выявляемых размерностей (например, манипулируемость, еда и укрытия (Just et al., 2010)), чтобы увидеть, что они отнюдь не универсальны и имеют смысл только в пределах рассмотренного в данном исследовании набора объектных концепций. Вряд ли в пространстве этих размерностей можно найти место для концепций справедливости или добра. Таким образом, получаемые результаты зависят от того, какие концепции были использованы в наборе, и для какой-то определенной концепции эти результаты могут быть другими, если ее исследовать в наборе с другими концепциями. Это в какой-то степени видно из сравнения результатов работ (Mason, Just, 2016) и (Mason et al., 2021), где добавление в набор концепций понятий из квантовой механики вызвало исчезновение двух ранее описанных и появление четырех новых размерностей. Кроме того, надо помнить, что интерпретация результатов факторного анализа неизбежно субъективна и всегда есть искушение подогнать ее под существующие теории и концепции. Тем не менее методы МАП, в отличие от СПК, не ограничены идеологией нервных центров и во многом произвольным выбором размеров достоверных кластеров.

О чем же говорят результаты этих исследований, если забыть обо всех перечисленных ограничениях и интерпретировать их “в лоб”? Прежде всего эти данные говорят о том, что информация, необходимая для идентификации отдельных концепций из использованного набора, в мозге присутствует, но связь между семантикой и активностью мозга имеет вероятностный характер. Точность идентификации концепций на основе активности мозга в среднем равна 0.7 при уровне случайности 0.5. Эта вариативность

видна при анализе как внутри- так и межиндивидуальной воспроизводимости результатов. Несмотря на отмечаемую во всех работах схожесть паттернов активности у разных испытуемых, средняя точность предсказания опять равна 0.7, а в некоторых случаях (2 из 10 в работе (Kassam et al., 2013)) предсказания были недостоверны.

Во-вторых, в активности мозга любая концепция представлена в виде широко распределенного ансамбля вокселей, охватывающего и сенсомоторные (в соответствии с КВК), и вербальные (в соответствии с когнитивизмом), и многие другие области ассоциативной коры. Не надо забывать, что в процессе факторного анализа извлекается лишь небольшое количество факторов, поддающихся интерпретации и объясняющих меньше половины вариации активности вокселей. Большая часть этой активности не поддается интерпретации. Эти данные вместе с теорией КВК предполагают, что воспроизведение любой концепции сопровождается активацией всех чувственных, моторных и прочих знаний, имеющих к ней отношение. Предполагается, что эта активация необходима для извлечения смысла концепции. Однако в повседневной жизни, если не ставится задача вспомнить и прочувствовать все аспекты концепции, смысл извлекается мгновенно и незаметно. На уровне сознания мы не испытываем все те ощущения, которые должны были бы испытывать исходя из активации всех этих областей мозга, иначе мысль о лимоне сопровождалась бы галлюцинацией лимона, а мысль об ударе ногой произвела бы этот удар. Концепции извлекаются, как правило, не сами по себе, а в связи со многими другими концепциями в процессе обсуждения или обдумывания какой-то проблемы с привлечением логических связей и причинно-следственных отношений. Вряд ли это было бы возможно, если бы понимание смысла каждой концепции требовало «прочувствования» всех ее аспектов. Вся эта массивная нервная активация остается за пределами сознания, и в сознании возникает лишь смысл, непонятным способом извлеченный из этой активности. По одной из гипотез отсутствие осязаемого «проигрывания» соответствующих ощущений можно объяснить тем, что основная активация происходит в зонах конвергенции, а сами сенсомоторные области активируются гораздо слабее (Yee et al., 2013),

однако эмпирические данные в поддержку этой гипотезы пока отсутствуют.

По наиболее популярным теориям, для извлечения смысла важна не активация всех этих нейронных популяций сама по себе, а их взаимодействие друг с другом, то есть возникновение сети взаимосвязанных посредством функциональных связей ансамблей (см., например, обзор (Palacio, Cardenas, 2019)). Это направление развивается в рамках коннекционистских моделей семантических репрезентаций (см., например, обзор (Jones et al., 2015)), параллельно с дистрибутивными моделями, которые мы частично рассматривали при разборе примеров из нейролингвистики. Эти модели используются при разработке архитектуры нейронных сетей. Я не буду здесь рассматривать эту тему, так как, несмотря на немалое количество эмпирических исследований, тестирующих адекватность этих моделей для описания процессов в мозге, пока нет понимания того, как язык компьютерных нейронных сетей можно транспонировать в язык динамики процессов в мозге.

По одной из гипотез, объединение нейронных ансамблей в мозге может достигаться синхронизацией осцилляций электрической активности, например, в диапазоне гамма-ритма, обеспечивая таким образом пресловутое связывание (binding) и интеграцию разнородной информации в единый холистический смысл (Varela, 2000). Подобные теории кажутся привлекательными и действительно дают намек на объяснение того, как единый смысл может возникать из разнородной активности нейронных популяций. Эти теории, однако, помимо отсутствия однозначной эмпирической поддержки, оставляют неотвеченным целый ряд сопутствующих вопросов. Каков механизм этой синхронизации, что ее вызывает и что ей управляет? Как и где представлен смысл, извлеченный из синхронной активности нейронных популяций?

Общее обсуждение и философские выводы

Таким образом, мы рассмотрели несколько примеров репрезентации семантической информации. Во всех этих примерах есть немало общего, что позволяет увидеть общие принципы организации отражения семантики в активности мозга. Прежде всего, активность мозга, сопровождающая извлечение смысла, имеет вероятностный характер, и речь

тут идет не об ошибках, связанных с погрешностью методов, а о природе самой нервной активности. Как из этой вероятностной картины возникает определенность, присущая нашему восприятию реального мира и наших действий в нем, остается неясным.

Конечно, можно думать, что и содержание ментальности в процессе одного и того же эксперимента может варьировать как у разных испытуемых, так и у одного и того же человека при повторных тестированиях. Однако эта вариация не связана с содержанием экспериментального задания и, в принципе, может контролироваться, например, путем опроса испытуемых после эксперимента (например, (Knyazev et al., 2012)). Связанное с экспериментальным заданием содержание ментальности должно мало отличаться для большинства испытуемых в одном эксперименте или при его повторениях, иначе они не смогли бы его успешно выполнять. Это, таким образом, еще одно доказательство того, что содержание ментальности гораздо более определено и лучше связано с поведением, чем активность мозга.

Вторая характеристика активности мозга, сопровождающей ментальные операции, — это ее распределенный характер. Чем сложнее когнитивный процесс, тем большее количество областей мозга активизируется. Эти области, как правило, далеко друг от друга расположены и участвуют в большом количестве разнородных процессов, включая сенсорное восприятие, движение и лингвистические процессы. Метаанализ большого количества экспериментов с записью фМРТ в процессе выполнения разнообразных когнитивных задач (1138 задач по 11 когнитивным доменам: выполнение действия, наблюдение действия, подавление действия, внимание, слуховое восприятие, зрительное восприятие, эмоции, лингвистическая семантика, рассуждение, эксплицитная семантическая память и рабочая память) показал, что подавляющее большинство областей мозга активизируется в подавляющем большинстве случаев (Anderson, Penner-Wilger, 2013). Используя шкалу от 0 (область участвует лишь в задачах из одного когнитивного домена) до 1 (область участвует во всех когнитивных доменах), авторы показывают, что средняя вовлеченность для 78 больших областей мозга составляет 0.7. Авторы заключают, что локальные нейронные цепи не очень избирательны и обычно участвуют во множестве задач из разных ко-

гнитивных доменов. Для функциональных связей показатель вовлеченности был меньше, чем для активации, то есть при выполнении задач из разных когнитивных доменов одна и та же область мозга может взаимодействовать с разным набором других областей. Однако часто наблюдается похожесть паттернов коактивации при выполнении задач, казалось бы, очень непохожих друг на друга. По предположению авторов, это свидетельствует о том, что в процессе эволюции появление высших когнитивных функций, таких как язык и мышление, не сопровождалось появлением новых специализированных модулей, а использовало модули, исходно предназначенные для других целей (Anderson, Penner-Wilger, 2013). Как эта, по видимости неспецифическая, вероятно распределенная активность порождает содержание сознания, которое, как правило, определено и имеет холистический характер (Curby, Moerel, 2019; Jin et al., 2021; Poltoratski et al., 2021)?

Можно думать, что содержание каждого состояния сознания определяется уникальным паттерном активности широко распределенных нейронных ансамблей, разные единицы которых (это могут быть отдельные колонки или даже отдельные пирамидные нейроны) связаны друг с другом сетью рекуррентных возбуждающих и тормозных влияний с разными весовыми коэффициентами (наподобие того, как это устроено в искусственных нейронных сетях). Топографию и поведение таких ансамблей можно в некотором приближении описать с помощью теоретических (таких как КВК) и математических (коннекционистские, распределенные, Байесовские) вероятностных моделей. Нет, однако, даже намек на то, что из этих описаний можно “вычислить” конкретное содержание состояния сознания. Еще раз подчеркну, что относительная успешность методов МАП в распознавании паттернов активности, соответствующих определенной концепции из данного набора концепций, никак не приближает нас к тому, чтобы теоретически предсказывать содержание сознания из известных параметров активности мозга.

Если вспомнить предложенную Криком и Кохом примерно четверть столетия назад программу научного решения проблемы сознания, то можно констатировать, что наука далеко продвинулась в плане выявления нервных коррелятов (отдельных элементов) сознания. Однако выявление коррелятов в

принципе не может ответить на вопрос о причинной связи коррелирующих явлений. Как процессы, происходящие в мозге, “порождают” содержание сознания? Как происходит категоризация сенсорных образов? Как привлекается смысл и происходит узнавание образа? Как принимается сознательное решение? Безусловно, существует немало гипотез и теорий (Байесовская модель, нейронные сети, предсказывающее кодирование и так далее), которые пытаются объяснить, как мозг производит “вычисления”, необходимые для обеспечения этих процессов, но эти теории (помимо скудости подтверждающих их эмпирических данных) сталкиваются с рядом принципиальных трудностей, одна из которых – высокая скорость и эффективность протекания этих процессов, которую трудно объяснить на основе известной нам в настоящее время физиологической базы, предположительно лежащей в их основе (импульсная активность нейронов и синаптическая передача) (Gallistel, King, 2009).

Сейчас накоплены данные, показывающие, что ментальные процессы и процессы в мозге подчиняются разным законам и описываются разными математическими и логическими моделями. Классическая теория вероятности и булева логика хорошо описывают активность мозга, но для описания когнитивных процессов лучше подходит формализм квантовой теории и не-булева логика (Wang et al., 2013). То есть “свойства, концепции, объяснения и методы” в области изучения ментальных процессов не могут быть “выведены или объяснены” с помощью свойств, концепций, объяснений и методов из области нейробиологии. Из имеющихся у нас данных мы не можем сказать, что x (то есть ментальная сфера) есть не что иное, как y (то есть активность мозга). Выполнение этих требований необходимо для утверждения о сводимости ментального к физическому (Brigandt, Love, 2017; van Riel, Van Gulick, 2019). Можно заключить поэтому, что на основе имеющихся в настоящее время данных редукционизм вряд ли можно рассматривать как жизнеспособную опцию. Слабый эмерджентизм также кажется маловероятным, так как он предполагает высокую степень соответствия между состояниями мозга и состояниями сознания, которая в свете хорошо известной как внутри-, так и межиндивидуальной вариативности этих процессов явно не выполняется. Единственная остав-

шая опция – сильный эмерджентизм – в принципе совместима с имеющимися эмпирическими данными, однако ее совместимость с парадигмальным материализмом вызывает сомнения (Bedau, 1997).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

При написании этой статьи автор получал финансовую поддержку из бюджетной темы НИИИМ № АААА-А21-121011990039-2 и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-013-00404).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abnar S., Ahmed R., Mijnheer M., Zuidema W.* Experimental, distributional and dependency-based word embeddings have complementary roles in decoding brain activity. arXiv. 2017. 1711: 09285.
- Anderson A.J., Kiela D., Clark S., Poesio M.* Visually grounded and textual semantic models differentially decode brain activity associated with concrete and abstract nouns. Transactions of the Association for Computational Linguistics. 2017. 5: 17–30.
- Anderson M.L., Penner-Wilger M.* Neural reuse in the evolution and development of the brain: Evidence for developmental homology? Developmental Psychobiology. 2013. 55: 42–51.
- Barrett L.F., Russell J.A.* The Psychological Construction of Emotion. 2015. New York: Guilford Press.
- Barsalou L.W.* Grounded cognition. Annu. Rev. Psychol. 2008. 59: 617–645.
- Barsalou L.W., Simmons W.K., Barbey A.K., Wilson C.D.* Grounding conceptual knowledge in modality-specific systems. Trends in Cognitive Sciences. 2003. 7: 84–91.
- Bauer A.J., Just M.A.* Neural representations of concept knowledge. The oxford handbook of neuro-linguistics. 2019. 1–21.
- Bedau M.* Weak Emergence. Philosophical Perspectives, Mind, Causation, and World. 1997. Oxford: Blackwell, pp. 375–399.
- Bergen B.K.* Louder than Words: The New Science of how the Mind makes Meaning. 2012. New York City, NY: Basic Books.
- Binder J.R., Desai R.H.* The neurobiology of semantic memory. Trends Cogn. Sci. 2011. 15: 527–536.
- Bloch N.* On a Confusion about a Function of Consciousness. Behavioral and Brain Sciences. 1995. 18: 227–247.
- Bloch N.* If Perception Is Probabilistic, Why Does It Not Seem Probabilistic? Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2018. 373(1755): 20170341.
- Brigandt I., Love A.* Reductionism in Biology. The Stanford Encyclopedia of Philosophy. 2017. Edward N.

- Zalta (ed.): <https://plato.stanford.edu/archives/spr2017/entries/reduction-biology/>.
- Brysbaert M., Warriner A.B., Kuperman V. Concrete-ness ratings for 40 thousand generally known English word lemmas. *Behavior Research Methods*. 2014. 46(3): 904–911.
- Burge T. *Origins of objectivity*. 2010. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Casasanto D. The hierarchical structure of mental metaphors. In *Metaphor: Embodied Cognition and Discourse*. 2017. Ed. B. Hampe, Cambridge: Cambridge University Press.
- Chalmers D.J. *The Conscious Mind*. 1996. Oxford University Press.
- Chalmers D.J. Strong and Weak Emergence. In (P. Clayton and P. Davies, eds.) *The Re-emergence of Emergence*. 2006. Oxford University Press.
- Chang K.K., Mitchell T., Just M.A. Quantitative modeling of the neural representation of objects: How semantic feature norms can account for fMRI activation. *NeuroImage*. 2011. 56(2): 716–727.
- Chang L., Tsao D.Y. The Code for Facial Identity in the Primate Brain. *Cell*. 2017. 169: 1013–1028.
- Chao L.L., Martin A. Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *NeuroImage*. 2000. 12: 478–484.
- Churchland P.S. *Neurophilosophy: Toward a Unified Science of the Mind-Brain*. 1986. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Conca F., Borsa V.M., Cappa S.F., Catricalà E. The multidimensionality of abstract concepts: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.004>
- Coutanche M.N., Thompson-Schill S.L. Creating concepts from converging features in human cortex. *Cerebral Cortex*. 2014. 25: 2584–2593.
- Crick F. *The Astonishing Hypothesis: The Scientific Search for the Soul*. Scribner: 1994.
- Crick F., Koch C. Consciousness and neuroscience. *Cerebral Cortex*. 1998. 8(2): 97–107.
- Crick F., Koch C. A framework for consciousness. *Nature neuroscience*. 2003. 6(2): 119–126.
- Crick F.C., Koch C. What is the function of the claustrum? *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. 2005. 380(1458): 1271–1279.
- Curby K.M., Moerel D. Behind the face of holistic perception: Holistic processing of Gestalt stimuli and faces recruit overlapping perceptual mechanisms. *Attention, Perception, & Psychophysics*. 2019. 81(8): 2873–2880.
- Damarla S.R., Just M.A. Decoding the representation of numerical values from brain activation patterns. *Human Brain Mapping*. 2013. 34(10): 2624–2634.
- Damasio A.R., Damasio H. Cortical systems for retrieval of concrete knowledge: the convergence zone framework. In: *Large-scale Neuronal Theories of the Brain*. 1994. Ed. C. Koch (Cambridge, MA: MIT Press): 61–74.
- Dennett D. *Why You Can't Make a Computer that Feels Pain*. *Brainstorms*. 1978. Cambridge, MA, MIT Press: 190–229.
- Dennett D. *Consciousness Explained*. 1991. The Penguin Press.
- Desai R.H., Conant L.L., Binder J.R., Park H., Seidenberg M.S. A piece of the action: modulation of sensory-motor regions by action idioms and metaphors. *Neuroimage*. 2013. 83: 862–869.
- di Oleggio Castello M.V., Haxby J.V., Gobbini M.I. Shared neural codes for visual and semantic information about familiar faces in a common representational space. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021. 118(45).
- Ding S., Cueva C.J., Tsodyks M., Qian N. Visual perception as retrospective Bayesian decoding from high-to low-level features. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017. 114(43): E9115–E9124.
- Dove G. Three symbol ungrounding problems: abstract concepts and the future of embodied cognition. *Psychon. Bull. Rev.* 2016. 23: 1109–1121.
- Dove G. *The Challenges of Abstract Concepts*. *Handbook of Embodied Psychology*. 2021. 171–195.
- Fecteau S., Pascual-Leone A., Zald D.H., Liguori P., Théoret H., Boggio P.S., Fregni F. Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making. *J Neurosci*. 2007. 27(23): 6212–6218.
- Firth J.R. A synopsis of linguistic theory 1930–1955. *Studies in Linguistic Analysis*. 1957. 1–32.
- Frankish K. Illusionism as a Theory of Consciousness. *Journal of Consciousness Studies*. 2016. 23: 11–39.
- Friston K., Kilner J., Harrison L. A free energy principle for the brain. *Journal of Physiology*. 2006. Paris, 100(1–3): 70–87.
- Galetzka C. The story so far: How embodied cognition advances our understanding of meaning-making. *Frontiers in psychology*. 2017. 8: 1315.
- Gallistel C.R., King A. *Memory and the Computational Brain*. 2009. Malden: Wiley-Blackwell.
- Grill-Spector K., Knouf N., Kanwisher N. The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nature Neuroscience*. 2004. 7(5): 555–562.
- Gross C. Single neuron studies of inferior temporal cortex. *Neuropsychologia*. 2008. 46: 841–852.
- Hacker P.M.S. The Sad and Sorry History of Consciousness: being among other things a challenge to the “consciousness studies community”. *Royal Institute of Philosophy*. 2012. Supplementary volume 70: 1–21.
- Hart J., Kraut M.A. Neural hybrid model of semantic object memory. In *J. Hart & M. A. Kraut (Eds.),*

- Neural basis of semantic memory (pp. 331–359). 2007. New York, Cambridge University Press.
- Hauk O., Tschentscher N.* The body of evidence: what can neuroscience tell us about embodied semantics? *Front. Psychol.* 2013. 4: 50.
- Hawking S.W.* A Brief History of Time. Bantam Dell Publishing Group. 1988. NY.
- Hsu N.S., Kraemer D.J.M., Oliver R.T., Schlichting M.L., Thompson-Schill S.L.* Color, context, and cognitive style: Variations in color knowledge retrieval as a function of task and subject variables. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2011. 23: 2554–2557.
- Hsu N.S., Schlichting M.L., Thompson-Schill S.L.* Feature diagnosticity affects representations of novel and familiar objects. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2014. 26: 2735–2749.
- Huth A.G., de Heer W.A., Griffiths T.L., Theunissen F.E., Gallant J.L.* Natural speech reveals the semantic maps that tile human cerebral cortex. *Nature.* 2016. 532(7600): 453–458.
- Huth A.G., Nishimoto S., Vu A.T., Gallant J.L.* A continuous semantic space describes the representation of thousands of object and action categories across the human brain. *Neuron.* 2012. 76: 1210–1224.
- Jazayeri M., Movshon J.A.* Optimal representation of sensory information by neural populations. *Nat. Neurosci.* 2006. 9: 690–696.
- Jin H., Oxner M., Corballis P.M., Hayward W.G.* Holistic face processing is influenced by non-conscious visual information. *British Journal of Psychology.* 2021. <https://doi.org/10.1111/bjop.12521>
- Jones M.N., Willits J., Dennis S., Jones M.* Models of semantic memory. *Oxford handbook of mathematical and computational psychology.* 2015. 232–254.
- Just M.A., Cherkassky V.L., Aryal S., Mitchell T.M.* A neurosemantic theory of concrete noun representation based on the underlying brain codes. *PLOS One.* 2010. 5(1): e8622.
- Just M.A., Cherkassky V.L., Buchweitz A., Keller T.A., Mitchell T.M.* Identifying autism from neural representations of social interactions: Neurocognitive markers of autism. *PLOS One.* 2014. 9(12): e113879.
- Kanwisher N., McDermott J., Chun M.M.* The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of Neuroscience.* 1997. 17(11): 4302–4311.
- Kassam K.S., Markey A.R., Cherkassky V.L., Loewenstein G., Just M.A.* Identifying Emotions on the Basis of Neural Activation. *PLoS ONE.* 2013. 8(6): e66032.
- Kay K.N., Naselaris T., Prenger R.J., Gallant J.L.* Identifying natural images from human brain activity. *Nature.* 2008. 452(7185): 352–355.
- Kiefer M., Sim E.-J., Herrnberger B., Grothe J., Hoenig K.* The sound of concepts: Four markers for a link between auditory and conceptual brain systems. *The Journal of Neuroscience.* 2008. 28(47): 12224–12230.
- Knyazev G.G., Slobodskoj-Plusnin J.Y., Bocharov A.V.* Subject's State Modulates Oscillatory Responses to Emotional Facial Expressions. *Journal of Psychophysiology.* 2012. 26: 83–91.
- Koch C.* Reflections of a Natural Scientist on Panpsychism. *Journal of Consciousness Studies.* 2021. 28(9-10): 65–75.
- Lambon Ralph M.A., Jefferies E., Patterson K., Rogers T.T.* The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016. 18: 42–55.
- Lee J., Maunsell J.H.R.* A Normalization Model of Attentional Modulation of Single Unit Responses. *PLoS ONE.* 2009. 4(2): e4651.
- Li H.H., Sprague T.C., Yoo A.H., Ma W.J., Curtis C.E.* Joint representation of working memory and uncertainty in human cortex. *Neuron.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.022>
- Lilienfeld S., Lynn S.J., Namy L., Woolf N.* Psychology: A Framework for Everyday Thinking. 2010. Pearson.
- Lindquist K.A., Wager T.D., Kober H., Bliss-Moreau E., Barrett L.F.* The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behav. Brain Sci.* 2012. 35: 121–143.
- Ma W.J., Beck J.M., Latham P.E., Pouget A.* Bayesian inference with probabilistic population codes. *Nat. Neurosci.* 2006. 9: 1432–1438.
- Mason R.A., Just M.A.* Neural representations of physics concepts. *Psychological Science.* 2016. 27(6): 904–913.
- Mason R.A., Schumacher R.A., Just M.A.* The neuroscience of advanced scientific concepts. *NPJ science of learning.* 2021. 6(1): 1–12.
- Metzinger T.* Neural Correlates of Consciousness: Empirical and Conceptual Questions. 2000. Cambridge, MA: MIT Press.
- Mitchell T.M., Shinkareva S., Carlson A., Chang K.M., Malave V.L., Mason R.A., Just M.A.* Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns. *Science.* 2008. 320: 1191–1195.
- Nagel T.* What Is It Like to Be a Bat? *The Philosophical Review.* 1974. 83(4): 435–450.
- Naselaris T., Kay K.N., Nishimoto S., Gallant J.L.* Encoding and decoding in fMRI. *Neuroimage.* 2011. 56(2): 400–410.
- Naselaris T., Prenger R.J., Kay K.N., Oliver M., Gallant J.L.* Bayesian reconstruction of natural images from human brain activity. *Neuron.* 2009. 63(6): 902–915.
- O'Connor T.* Emergent Properties. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy.* 2020. E.N. Zalta (ed.),

- URL = <<https://plato.stanford.edu/archives/fall2020/entries/properties-emergent/>>.
- Palacio N., Cardenas F.* A systematic review of brain functional connectivity patterns involved in episodic and semantic memory. *Reviews in the Neurosciences*. 2019. 30: 889–902.
- Papeo L., Lingnau A., Agosta S., Pascual-Leone A., Battelli, L. Caramazza A.* The origin of word-related motor activity. *Cereb. Cortex*. 2014. 25, 1668–1675.
- Pereira F., Botvinick M., Detre G.* Using Wikipedia to learn semantic feature representations of concrete concepts in neuroimaging experiments. *Artificial Intelligence*. 2013. 194: 240–252.
- Pereira F., Lou B., Pritchett B., Ritter S., Gershman S.J., Botvinick M., Fedorenko E.* Toward a universal decoder of linguistic meaning from brain activation. *Nature Communications*. 2018. 9(1): 1–13.
- Peters M.A.K., Thesen T., Ko Y.D., Maniscalco B., Carlson C., Davidson M., Doyle W., Kuzniecky R., Devinsky O., Halgren E., Lau H.* Perceptual confidence neglects decision-incongruent evidence in the brain. *Nat. Hum. Behav.* 2017. 1: 0139.
- Poltoratski S., Kay K., Finzi D., Grill-Spector K.* Holistic face recognition is an emergent phenomenon of spatial processing in face-selective regions. *Nature Communications*. 2021. 12(1): 1–13.
- Potter M.C., Staub A., O'Connor D.H.* Pictorial and conceptual representation of glimpsed pictures. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 2004. 30: 478–489.
- Purves D.* *Principles of Cognitive Neuroscience*. 2008. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates.
- Quian Quiroga R.* Neuronal codes for visual perception and memory. *Neuropsychologia*. 2016. 83: 227–241.
- Quian Quiroga R.* No Pattern Separation in the Human Hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*. 2020. 24: 994–1007.
- Quian Quiroga R., Kreiman G.* Measuring sparseness in the brain: comment on Bowers. 2009. *Psychological Review*. 2010. 117: 291–299.
- Qiao K., Chen J., Wang L., Zhang C., Zeng L., Tong L., Yan B.* Category decoding of visual stimuli from human brain activity using a bidirectional recurrent neural network to simulate bidirectional information flows in human visual cortices. *Frontiers in neuroscience*. 2019. 13: 692.
- Ramsey W.* Eliminative Materialism. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. 2020. E.N. Zalta (ed.): <https://plato.stanford.edu/archives/sum2020/entries/materialism-eliminative/>.
- Reppert V.* Eliminative Materialism, Cognitive Suicide, and Begging the Question. *Metaphilosophy*. 1992. 23: 378–92.
- Rescorla M.* Bayesian Perceptual Psychology. In: *The Oxford Handbook of Philosophy of Perception*. 2015. Mohan, M. (ed.): Oxford, Oxford University Press, 694–716.
- Rey H.G., Gori B., Chaure F.J., Collavini S., Blenkmann A.O., Seoane P., Seoane E., Kochen S., Quiroga R.Q.* Single neuron coding of identity in the human hippocampal formation. *Curr. Biol.* 2020. 30: 1152–1159.
- Richards B.A., Frankland P.W.* The conjunctive trace. *Hippocampus*. 2013. 23: 207–212.
- Robinson H.* Dualism. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. 2020. E.N. Zalta (ed.): <https://plato.stanford.edu/archives/fall2020/entries/dualism/>.
- Rugg M.D., Thompson-Schill S.L.* Moving forward with fMRI data. *Perspectives on Psychological Science*. 2013. 8(1): 84–87.
- Schaffer J.* Monism. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. 2018. E.N. Zalta (ed.): <https://plato.stanford.edu/archives/win2018/entries/monism/>.
- Searle J.* *The Mystery of Consciousness*. 1997. New York: The New York Review of Books.
- Seymour K., Clifford C.W.G., Logothetis N.K., Bartels A.* The coding of color, motion, and their conjunction in the human visual cortex. *Current Biology*. 2009. 19(3): 177–183.
- Shapiro L.* *Embodied cognition*. 2019. Routledge.
- Simonite T.* Facebook Creates Software That Matches Faces Almost as Well as You Do. *MIT Technology Review*. 2014. <https://www.technologyreview.com/2014/03/17/13822/facebook-creates-software-that-matches-faces-almost-as-well-as-you-do/>
- Smart J.J.C.* Materialism. *Encyclopedia Britannica*. 2016. <https://www.britannica.com/topic/materialism-philosophy>.
- Stubenberg L.* Neutral Monism. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. 2018. E.N. Zalta (ed.): <https://plato.stanford.edu/archives/fall2018/entries/neutral-monism/>.
- Tsao D.Y., Freiwald W.A., Tootell R.B., Livingstone M.* A cortical region consisting entirely of face-selective cells. *Science*. 2006. 311: 670–674.
- Tschentscher N.* Embodied Semantics: Embodied Cognition in Neuroscience. *German Life and Letters*. 2017. 70(4): 423–429.
- van Bergen R.S., Ma W.J., Pratte M.S., Jehee J.F.* Sensory uncertainty decoded from visual cortex predicts behavior. *Nat. Neurosci.* 2015. 18: 1728–1730.
- van Riel R., Van Gulick R.* Scientific Reduction. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. 2019. E.N. Zalta (ed.): <https://plato.stanford.edu/archives/spr2019/entries/scientific-reduction/>.
- Varela F.J.* Neurophenomenology: A methodological remedy for the hard problem. *Journal of Consciousness Studies*. 1996. 3: 330–335.

- Varela F.* Upward and downward causation in the brain: Case studies on the emergence and efficacy of consciousness. *No Matter, Never Mind.* (2000). Ed. *K. Yasue, M. Jibu and T. Della Senta* (Amsterdam/Philadelphia: John Benjamins Publishing Co.).
- Vargas R., Just M.A.* Neural representations of abstract concepts: Identifying underlying neurosemantic dimensions. *Cerebral Cortex.* 2019. 30(4): 2157–2166.
- Vargas R., Just M.A.* Neural representations of abstract concepts: Identifying underlying neurosemantic dimensions. *Cerebral Cortex.* 2020. 30(4): 2157–2166.
- Vukovic N., Feurra M., Shpektor A., Myachykov A., Shtyrov Y.* Primary motor cortex functionally contributes to language comprehension: an online rTMS study. *Neuropsychologia.* 2017. 96: 222–229.
- Wang J., Baucom L.B., Shinkareva S.V.* Decoding abstract and concrete concept representations based on single-trial fMRI data. *Human Brain Mapping.* 2013. 34(5): 1133–1147.
- Wang J., Conder J.A., Blitzer D.N., Shinkareva S.V.* Neural representation of abstract and concrete concepts: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Human Brain Mapping.* 2010. 31(10): 1459–1468.
- Wang Z., Busemeyer J.R., Atmanspacher H., Pothos E.M.* The Potential of Using Quantum Theory to Build Models of Cognition. *Topics in Cognitive Sciences.* 2013. 5: 672–688.
- Wang L., Li M., Yang T., Zhou X.* Mathematics Meets Science in the Brain. *Cerebral Cortex.* 2021. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab198>
- Wen H., Shi J., Zhang Y., Lu K.-H., Cao J., Liu Z.* Neural Encoding and Decoding with Deep Learning for Dynamic Natural Vision. *Cerebral Cortex.* 2018. 28: 4136–4160.
- Wu M.C., David S.V., Gallant J.L.* Complete functional characterization of sensory neurons by system identification. *Ann. Rev. Neurosci.* 2006. 29: 477–505.
- Wurtz R.H.* Recounting the impact of Hubel and Wiesel. *J. Physiol.* 2009. 587(12): 2817–2823.
- Yee E., Chrysikou E.G., Thompson-Schill S.L.* Semantic Memory. In Kevin Ochsner and Stephen Kosslyn (Eds), *The Oxford Handbook of Cognitive Neuroscience, Volume 1: Core Topics* (pp. 353–374). 2013. Oxford University Press.
- Zihl J., Von Cramon D., Mai N.* Selective Disturbance of Movement Vision after Bilateral Brain Damage. *Brain.* 1983. 106(2): 313–340.

CODING THE MEANING IN BRAIN ACTIVITY

G. G. Knyazev[#]

Federal State Budgetary Scientific Institution “Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine”, Novosibirsk, Russia

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

The question of the nature of the relationship between mental processes and brain activity is not the prerogative of philosophers. All professional scientists studying the human brain must, in one way or another, decide for themselves this question. Dominant in the modern scientific worldview is the reductionist approach, according to which mental states can, in principle, be reduced to brain states. In this article, I review some of the data obtained in recent years that shed light on the nature of the relationship between the content of mental processes and brain activity. These data, concerning the encoding of sensory and semantic linguistic information, as well as more complex information related to the content of abstract concepts, show that the brain activity accompanying the extraction of meaning has a widely distributed probabilistic nature, which does not correspond to the nature of mental content, which is usually certain and has a holistic character. Thus, based on the currently available empirical data, reductionism can hardly be regarded as a viable option, and the only option within the framework of materialism is the recognition of mentality as an emergent entity.

Keywords: content of consciousness, brain activity, reductionism, semantics, fMRI, multivariate pattern analysis

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

УДК 612.821.2+575.113

**АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПОЛУШАРНЫХ
ПРОЦЕССОВ ВЕРБАЛЬНОЙ ПАМЯТИ И BDNF-VAL66MET-
ПОЛИМОРФИЗМОМ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН**© 2022 г. Н. В. Вольф¹, *, Е. Ю. Приводнова¹, Д. В. Базовкина¹¹Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины,
Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: volf@physiol.ru

Поступила в редакцию 10.11.2021 г.

После доработки 25.02.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) является нейротропным фактором, вовлеченным в процессы пластичности мозга. Наиболее изученный однонуклеотидный полиморфизм в гене BDNF обусловлен заменой аминокислоты валин на метионин в положении кодона 66 (Val66Met). Содержащий метионин аллель связан со снижением зависимой от активности секреции BDNF, которая является основным процессом в регуляции его внеклеточного уровня, влияющего на процессы обучения и памяти. Однако остается неясным, эффективность каких видов памяти зависит от Val66Met-полиморфизма. Настоящее исследование направлено на изучение ассоциаций между генотипами Val66Met-полиморфизма и эффективностью вербальной памяти у 212 здоровых испытуемых-правшей в возрасте от 20 до 80 лет. Поскольку речевые процессы асимметрично представлены в полушариях мозга, в настоящем исследовании мы использовали дихотическое предъявление списков слов, позволяющее анализировать полушарные эффекты. Исследовано непосредственное и отсроченное воспроизведение списков слов. Учитывая половые различия в успешности и стратегиях запоминания словесной информации, мы рассмотрели также полоспецифические особенности ассоциаций Val66Met-полиморфизма с памятью. Было выявлено общее преимущество женщин и правого уха, как для непосредственного, так и для отсроченного воспроизведения. Не обнаружено эффектов Val66Met-полиморфизма в отношении эффективности непосредственного воспроизведения. Для отсроченного воспроизведения выявлено взаимодействие ГЕНОТИП × ПОЛ × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ. Анализ взаимодействия методом плановых сравнений показал, что оно обусловлено отсутствием связанных с генотипом различий у мужчин, тогда как у женщин слова с правого уха запоминались Val-гомозиготами лучше, чем носителями Met-аллеля. Сопоставление используемых испытуемыми стратегий запоминания показало наибольшую эффективность стратегий смыслового кодирования. Среди Val-гомозигот частота встречаемости такого кодирования у женщин была достоверно выше, чем у мужчин. В целом результаты нашего исследования свидетельствуют о половых различиях в ассоциациях между Val66Met-полиморфизмом BDNF и эффективностью левополушарных процессов вербальной памяти, которые, возможно, обусловлены использованием разных стратегий кодирования словесной информации. Полученные данные показывают, что разграничение полоспецифичных эффектов полиморфизма BDNF является не только оправданным, но и необходимым.

Ключевые слова: BDNF, Val66Met-полиморфизм, вербальная память, дихотический тест, половые различия

DOI: 10.31857/S0044467722060119

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) является нейротропным фактором, вовлеченным в процессы пластичности мозга. Наряду с ролью в развитии нервной системы

BDNF регулирует выживание нейронов и процессы, лежащие в основе синаптической пластичности во взрослой жизни, что предопределяет его влияние на базовые когнитив-

ные функции (Kowiański et al., 2018). Наиболее широко изученным полиморфизмом в гене BDNF является однонуклеотидный полиморфизм (rs6265), который обусловлен заменой аминокислоты валин (Val) на метионин (Met) в положении кодона 66 (Val66Met). Содержащий метионин аллель связан с aberrантной сортировкой про-BDNF в секреторные везикулы и снижением зависимой от активности секреции BDNF, которая является основным процессом в регуляции внеклеточного уровня BDNF (Chen et al., 2008; Tsai, 2018).

Выявление роли BDNF в регуляции связанных с памятью процессов долговременной потенциации в гиппокампе (De Vincenti et al., 2019) привело к исследованию ассоциаций между BDNF-Val66Met-полиморфизмом и эффективностью памяти. На основе анализа влияния Val66Met-полиморфизма на структуры и функции мозга было сделано заключение о положительном влиянии Val-аллеля на память в отличие от Met-аллеля, который связывали с ухудшением памяти (Chen et al., 2008; Azeredo et al., 2017). Однако результаты, полученные при изучении ассоциаций между Val66Met-полиморфизмом и памятью, оказались неоднозначными.

Для раскрытия причины противоречивости полученных данных необходимо учитывать как существование разных видов памяти и процедур предъявления и воспроизведения информации, так и тот факт, что некоторые виды памяти, например, вербальная память, существуют только у человека. Однако даже при целенаправленном анализе роли BDNF-Val66Met-полиморфизма в эффективности запоминания вербальной информации и, более конкретно, в запоминании списков слов обнаруживаются данные, свидетельствующие как об отсутствии эффекта (Benjamin et al., 2010; Tsai et al., 2008), так и об отрицательном влиянии Met-аллеля на запоминание (Ho et al., 2006; Kennedy et al., 2015; Miyajima et al., 2008).

Для вербальной памяти особое значение имеют асимметрично представленные в полушариях мозга структуры распознавания, анализа и воспроизведения речи. Для исследования полушарных особенностей вербальной памяти может быть использован дихотический тест, обеспечивающий поступление речевых стимулов из каждого уха в контрлатеральное полушарие. Известно, что функции левого и правого полушарий в разной степени подвержены возрастным изменени-

ям (Johansson et al., 2020), как и тот факт, что ряд психических заболеваний ассоциирован с изменениями паттерна функциональной асимметрии, присущего здоровым испытуемым. Также выявлены половые различия в успешности запоминания вербальной информации, а также в стратегиях, используемых при запоминании списков слов (Вольф, 2000; Вольф, Разумникова, 2004; Hirnstein, Hugdahl, Hausmann, 2019). Одним из факторов таких различий может быть полоспецифическая ассоциация Val66Met-полиморфизма с эффективностью когнитивных функций (Kim et al., 2016; Varha et al., 2019). В связи с этим необходимо отметить, что ни в одном из приведенных выше исследований ассоциаций Val66Met-полиморфизма с памятью не учитывался вклад латеральности и пола. При этом в исследованиях, не выявивших зависимости эффективности воспроизведения списков слов от Val66Met-полиморфизма, в качестве испытуемых были привлечены наряду со здоровыми людьми лица с психическими расстройствами. Таким образом, отсутствие различий между генотипами может быть обусловлено использованием таких смешанных групп.

Настоящее исследование направлено на изучение того, как факторы “латеральность” и “пол” опосредуют ассоциации между генотипами Val66Met-полиморфизма и эффективностью словесной вербальной памяти у здоровых испытуемых. Кроме этого, мы собрали данные самоотчетов испытуемых относительно стратегий, используемых ими при запоминании списков слов. Таким образом, мы дополнительно исследовали, могут ли стратегии запоминания информации влиять на ассоциации полиморфизма Val66Met с эффективностью вербальной памяти.

МЕТОДИКА

Испытуемые. В исследовании приняли участие 212 испытуемых-правшей в возрасте от 20 до 75 лет. Это были студенты, аспиранты, научные сотрудники, работники технических, административных и других вспомогательных подразделений Новосибирского государственного университета или научно-исследовательских институтов Сибирского отделения Российской академии наук. Критериями исключения были неврологические или психические расстройства, серьезные заболевания (рак, перенесенный инфаркт, диа-

бет), травмы головы, текущее лечение психотропными препаратами и проблемы со слухом. После проведения исследования десять человек (7 мужчин и 3 женщины) были исключены из анализа из-за неправильного выполнения инструкции теста (внимание только к одному уху). Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Института нейронаук и медицины.

Дихотическое тестирование. В процессе исследования с помощью компьютеризированного дихотического теста через головные телефоны испытуемым были предъявлены 7 списков, состоящих из 10 пар синхронно предъявляемых конкретных односложных или двусложных существительных. Существительные в парах были подобраны по частотному словарю, чтобы избежать предъявления в одной паре слов, различающихся по встречаемости в языке. Интервалы между парами слов в списке составляли 1 с, а между списками — 1 мин. Каждому списку предшествовала бинауральная команда “внимание”. После предъявления списка следовала команда “пишите”, после которой испытуемые письменно воспроизводили в произвольном порядке все запомненные слова (непосредственное воспроизведение). Воспроизведение заканчивалось по команде “конец воспроизведения”, предшествующей команде “внимание” перед предъявлением следующего списка. Испытуемые получали инструкцию не прислушиваться только к одному уху, а попытаться запомнить как можно больше слов с обеих ушей. Более подробно детали методики и результаты ее использования приведены ранее (Вольф, 2000). После воспроизведения последнего списка слов испытуемым было предложено записать на отдельном бланке все слова, которые они могли вспомнить из всех прослушанных списков (отсроченное воспроизведение). Для анализа использовали показатели количества воспроизведенных слов с правого и левого уха отдельно для непосредственного и отсроченного воспроизведения.

Самоотчеты испытуемых об используемых стратегиях запоминания и их группировка. Опрос испытуемых относительно стратегий запоминания производился сразу после окончания дихотического тестирования. Среди использованных стратегий встреча-

лись следующие: (1) прослушивание (часто с повторением про себя), (2) воспроизведение в первую очередь последних слов списка, (3) образное представление слов (с возможностью их зрительного объединения), (4) сознательное использование стратегий смыслового объединения (категоризация, составление предложений, картин). Поскольку воспроизведение последних слов списка сочеталось со слуховым восприятием и повторением, эти стратегии были объединены в группу “слуховые”. Стратегия перевода прослушиваемых слов в зрительные образы была обозначена как “зрительная”. Стратегия смыслового объединения, а также ее сочетание с другими стратегиями были обозначены как “ассоциативные”.

Генотипирование. Геномную ДНК экстрагировали из клеток буккального эпителия, как описано ранее (Вольф, Приводнова, Базовкина, 2019). Генотипирование аллельных вариантов полиморфизма BDNF Val66Met проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методике Sheikh и коллегами (Sheikh et al., 2010). В работе использовали четыре праймера для амплификации локуса BDNF, содержащего полиморфизм rs6265 (номер в базе Genebank: AB038670). Первый набор праймеров (P1 и P2) амплифицирует область 401 п.н., содержащую интересующий SNP, тогда как второй набор (P3 и P4) праймеров является аллель-специфичным и учитывает замену G → A (табл. 1). В одной реакции ПЦР использовали все четыре праймера. Условия амплификации включали начальную денатурацию при 94°C в течение 5 мин и 30 циклов, состоящих из трех стадий: 94°C — 45 с, 62.5°C — 60 с и 72°C — 60 с. На последней стадии проводилась заключительная элонгация при 72°C в течение 5 мин. Продукты ПЦР, включающие два аллель-специфичных ампликона (253 и 201 п.н.) и всю область (401 п.н.) в качестве внутреннего контроля, разделяли на 3%-м агарозном геле.

Статистический анализ производили в программе STATISTICA 8 с использованием repeated measures ANOVA и анализа ковариаций. Последующий анализ значимых взаимодействий проводили с помощью плановых сравнений. Для определения соответствия распределения генотипов соотношению Харди — Вайнберга и сравнения частот использования разных стратегий запоминания применяли критерий χ^2 . В тексте статьи также ука-

Таблица 1. Праймеры для определения аллельных вариантов BDNF Val66Met (rs6265) полиморфизма
Table 1. Tetra PCR primers used in the BDNF Val66Met (rs6265) polymorphism assay

Праймеры	Последовательность	$T_{пл}, ^\circ C$
P1 (прямой)	5'-cctacagttccaccaggtgagaagagtg-3'	68
P2 (обратный)	5'-tcatggacatgtttgcagcatctaggta-3'	68
P3 (G аллель специфичный)	5'-ctggctcctcatccaacagctcttataac-3'	67
P4 (A аллель специфичный)	5'-atcattggctgacacttccaaccca-3'	70

Примечание: $T_{пл}$ – температура плавления, буквы, выделенные жирным курсивом указывают на 3' конец аллель-специфичных праймеров.

Note: $T_{пл}$ – melting temperature, bold letters indicate 3' end of allele-specific primers.

Таблица 2. Демографические характеристики в группах с разными генотипами Val66Met-полиморфизма гена BDNF

Table 2. Demographic data in groups with different genotypes of the BDNF Val66Met polymorphism

Показатели	Val/Val–гомозиготные (n = 140)		Met-носители (n = 62)		Статистические различия
	мужчины (n = 53)	женщины (n = 87)	мужчины (Met/Met, n = 2, Val/Met, n = 30)	женщины (Met/Met, n = 4, Val/Met, n = 26)	
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Возраст, годы	42.07 (19.85)	37.14 (20.12)	39.34 (19.99)	38.27 (20.66)	$F(1,198) = 0.39, p = 0.53$
Годы обучения	14.09 (2.09)	13.94 (1.76)	13.95 (1.37)	13.73 (1.28)	$F(1,198) = 0.01, p = 0.90$

заны средние значения и их ошибки для не представленных на рисунках значимых факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распределение Val/Val-, Val/Met-, Met/Met-генотипов не отличалось от соотношения Харди – Вайнберга в группах, как мужчин ($\chi^2 = 0.901, p = 0.342$), так и женщин ($\chi^2 = 1.30, p = 0.254$). Демографические характеристики испытуемых представлены в табл. 2. Исследуемые различных групп не отличались по возрасту и уровню образования. Учитывая редкую встречаемость генотипа Met/Met, он был объединен в одну группу с гетерозиготами, которая была названа Met-носители.

Дисперсионный анализ количества воспроизведенных слов был проведен с выделением следующих факторов: ПОЛ (мужчины, женщины), ГЕНОТИП (Val/Val, Met–носители) и ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (слова с правого и левого уха), – отдельно для непосредственного и отсроченного воспроизведения.

Для непосредственного воспроизведения выявлены эффекты факторов ПОЛ ($F(1,198)$

$= 5.270, p = 0.023$) и ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F(1,198) = 153.856, p = 0.000$): женщины запоминали достоверно больше слов, чем мужчины (16.2 ± 0.4 и 14.9 ± 0.4 слов соответственно), и у всех испытуемых воспроизведение слов с правого уха было более эффективным, чем с левого (19.1 ± 0.5 и 11.7 ± 0.4).

При отсроченном воспроизведении сохранилась значимость факторов, выявленных при непосредственном воспроизведении: ПОЛ ($F(1,198) = 6.351, p = 0.012, 4.9 \pm 0.2$ слов у женщин и 4.0 ± 0.2 у мужчин), ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F(1,198) = 34.381, p = 0.000, 5.2 \pm 0.2$ с правого и 3.7 ± 0.2 с левого уха). Однако при этом дополнительно обнаружено значимое взаимодействие всех рассматриваемых факторов ПОЛ \times ГЕНОТИП \times ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ ($F(1,198) = 4.467, p = 0.036$).

Дальнейший анализ выявленного взаимодействия методом плановых сравнений показал, что оно обусловлено отсутствием генетических различий у мужчин в отличие от женщин, для которых выявлены ассоциированные с генотипом различия в эффективности воспроизведения слов с правого уха (женщины с генотипом Val/Val воспроизводили больше слов, чем носители Met ($F(1,198) = 5.647, p = 0.018$)).

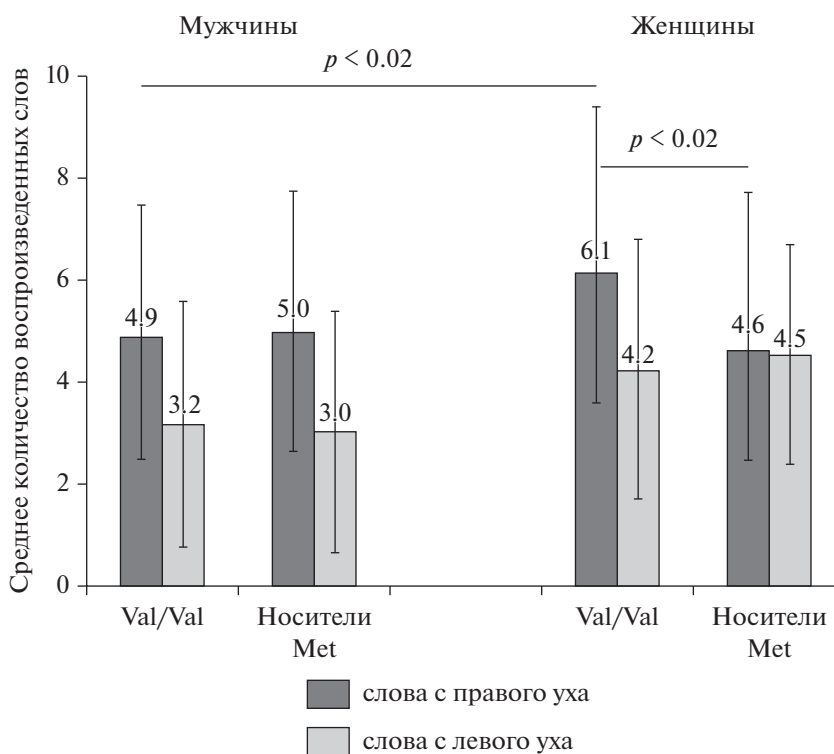


Рис. 1. Половые различия в ассоциациях между полиморфизмом Val66Met-гена BDNF и отсроченным воспроизведением слов, дихотически предъявленных в правое и левое ухо. Представлены доверительные интервалы.

Fig. 1. Sex differences in associations between the Val66Met polymorphism of the BDNF gene and delayed retrieval of words dichotically presented in the right and left ear. Standard deviations are given.

Также воспроизведение с правого уха отличалось у мужчин и женщин с Val/Val-генотипом ($F(1,198) = 5.765$, $p = 0.017$, рис. 1).

Учитывая большой диапазон показателей, как возраста, так и уровня образования (от средней школы (10–11 лет) до окончания аспирантуры (18–19 лет)) участников эксперимента, для контроля выявленных у женщин генетических различий был проведен дополнительный анализ с введением возраста и уровня образования в качестве ковариат. Значимость ассоциированных с генотипом различий в воспроизведении слов с правого уха несколько уменьшилась, но осталась достоверной ($p = 0.034$).

Был также проведен дисперсионный анализ для показателей асимметрии (воспроизведение с правого – воспроизведение с левого уха) отдельно для непосредственного и отсроченного воспроизведений. В первом случае не выявлено значимых факторов и взаимодействий, во втором обнаружено взаимодействие ПОЛ \times ГЕНОТИП ($F(1,198) = 4.467$, $p = 0.036$); показатели асимметрии не

зависели от генотипа у мужчин (1.7 ± 0.4 у Val/Val и 2.0 ± 0.6 у носителей Met) и отличались у женщин (1.9 ± 0.3 и 0.1 ± 0.6 соответственно). Анализ ковариации с включением показателей возраста и уровня образования подтвердил достоверность полученного эффекта ($p = 0.039$).

Обнаружив половые и, у женщин, генетические различия в эффективности воспроизведения слов, адресованных левому полушарию, мы провели анализ этого показателя в зависимости от факторов пола, генотипа и стратегии запоминания. Проведенный дисперсионный анализ с факторами ПОЛ \times ГЕНОТИП \times СТРАТЕГИЯ (три описанные выше стратегии) выявил значимость фактора СТРАТЕГИЯ ($F(2, 190) = 15.412$, $p = 0.000$). Независимо от других факторов наиболее эффективными оказались стратегии “зрительная” и “ассоциативная”, подразумевающие смысловое кодирование. Обе эти стратегии по эффективности воспроизведения слов с правого уха превосходили “слуховую” стратегию (рис. 2).

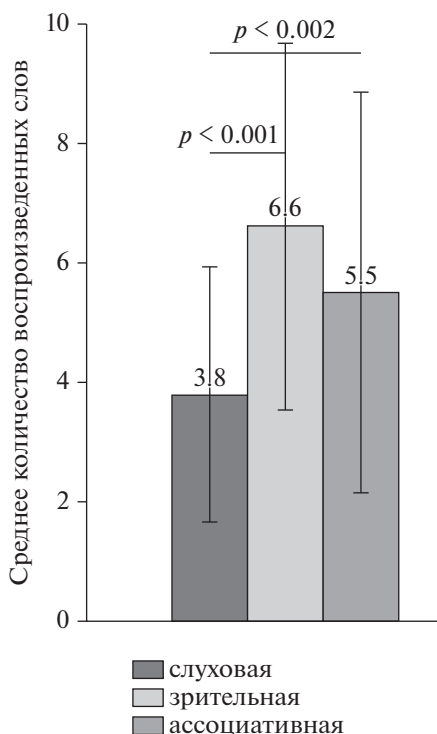


Рис. 2. Эффективность отсроченного воспроизведения слов с правого уха в зависимости от стратегий запоминания. Обозначения как на рис. 1.
Fig. 2. Delayed retrieval of words presented in the right ear according to strategies of memorization. Designations as in Fig.1.

Далее был проведен частотный анализ использования стратегий в зависимости от пола и генотипа (таблица 3). Вне зависимости от генотипа женщины по сравнению с мужчинами более часто использовали стратегии смыслового кодирования: выявлены половые различия в частотах использования “слуховой” и смысловых стратегий ($\chi^2 = 4.26, p = 0.039$). При рассмотрении частот использования стратегий в зависимости от пола и генотипа обнаружено, что при генотипе Val/Val

у женщин наблюдалось предпочтение более эффективных стратегий, тогда как мужчины наиболее часто использовали “слуховую” стратегию. Половые различия в частотах “слуховых” и связанных со смысловым кодированием стратегий были достоверными ($\chi^2 = 5.87, p = 0.015$). Частоты использования разных стратегий не отличались у мужчин и женщин с наличием Met-аллеля.

Рассмотрение данных по частоте использования стратегий женщинами с разными генотипами также показывает более частое использование смысловых стратегий носителями Val/Val-генотипа по сравнению с Met-носителями. Однако эти различия не достигали уровня достоверности ($\chi^2 = 1.87, p = 0.252$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Обнаруженное нами преимущество женщин в запоминании списков слов согласуется с результатами большинства работ по исследованию половых различий в запоминании речевой информации (см. обзор (Hirnstein et al., 2019)). Однако степень и даже направленность половых различий могут зависеть от характеристик предъявляемого вербального материала. Так, анализируя воспроизведение конкретных существительных и псевдослов Кремона с соавторами (2020) установили, что после однократного предъявления списка преимущество женщин над мужчинами проявляется при запоминании слов, но противоположная картина характерна для псевдослов. Эти различия могут быть связаны с особенностями запоминания, сохранения и воспроизведения разных видов информации, в частности, значительным вкладом семантической обработки при запоминании списков существительных. Ранее на молодых испытуемых в идентичной примененной в настоящем исследовании парадигме запоминания дихотически предъявленных

Таблица 3. Распределение стратегий запоминания слов в зависимости от пола и Val66Met-полиморфизма гена BDNF

Table 3. Distribution of self-reported strategies to retain the words according to the sex and BDNF Val66Met polymorphism

Стратегии	Val/Val		Met-носители	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Слуховая	26 (49.1%)	25 (28.7%)	13 (40.6%)	12(40.0%)
Зрительная	14 (26.4%)	33 (37.9%)	11 (34.4%)	9 (30.0%)
Ассоциативная	13 (24.5%)	29 (33.3%)	8 (25.0%)	9 (30.0%)

существительных нами было установлено, что мужчины и женщины используют разные стратегии запоминания. У мужчин наблюдается преимущественно простое прослушивание с последующим воспроизведением “всплывающих” слов. Для женщин наиболее характерными были попытки объединения слов в предложения или связанных с конкретными существительными образов в картины с последующим их словесным описанием (Вольф, 2000). Аналогичные результаты получены нами в настоящем исследовании на взрослых испытуемых широкой возрастной группы, а также в ряде других работ, в которых обнаружено преобладание у женщин наиболее эффективных стратегий, основанных на смысловом анализе (*meaning strategy*), подразумевающей классификацию, смысловое объединение слов и связь с семантической памятью (Cremona et al., 2020; Sundermann et al., 2017). Эти исследования подтверждают гипотезу, согласно которой преимущество женщин в вербальной памяти основано на использовании семантического кодирования (Andreano, Cahill, 2009). Таким образом, запоминание дихотически предъявленных существительных мужчинами и женщинами отличается по интенсивности мнестической деятельности на стадии рабочей памяти.

Выявленное в настоящем исследовании лучшее воспроизведение слов, адресованных при дихотическом предъявлении “речевому” левому полушарию, в целом согласуется с данными предыдущих исследований с использованием вербальных стимулов, однако в большинстве из них предъявлялся другой стимульный материал и процедуры тестирования. Так, чаще всего в качестве вербальных стимулов были использованы слоги с оценкой эффективности их распознавания в паре в зависимости от латеральности предъявления (Penner et al., 2009; Hugdahl, Westerhausen, 2016). Реже, при аналогичной организации эксперимента, дихотически предъявлялись отдельные пары слов (Bryden, MacRae, 1988; Russell, Voyer, 2004). Что касается воспроизведения дихотически предъявленных списков слов, то левополушарное преимущество в их запоминании согласуется с результатом, полученным нами ранее в аналогичном исследовании с участием только молодых испытуемых (Вольф, 2000).

Основной результат настоящего исследования состоит в выявлении половых различий в ассоциациях между генотипами

Val66Met-полиморфизма и эффективностью полушарных процессов вербальной памяти.

Эффект генотипа наблюдался только у женщин при анализе отсроченного воспроизведения: носители генотипа Val/Val по сравнению с носителями аллеля Met более эффективно воспроизводили слова, адресованные левому полушарию. Отсутствие такого эффекта при непосредственном воспроизведении каждого списка можно объяснить на основе анализа имеющихся данных о воспроизведении слов в зависимости от их позиции в списке. Было показано, что сразу после прослушивания воспроизведение более ранних слов списка преимущественно связано с процессами эпизодической памяти, тогда как воспроизведение последних слов списка отражает эффект “свежести” и в большей степени связано с процессами внимания (Gavett, Horwitz, 2012; Griffin et al., 2017). Поскольку в настоящем исследовании воспроизведение после прослушивания всех списков слов было неожиданным и отставленным, эффект “свежести” должен снижаться, уступая место проявлению процессов, связанных с эпизодической памятью и, в частности, со стратегиями, использованными при запоминании. Обнаружено, что самопроизвольный выбор эффективного семантического кодирования при запоминании вербальной информации ассоциирован с Val/Val-генотипом. Люди со сниженной экспрессией BDNF склонны использовать менее эффективные стратегии кодирования (Kennedy et al., 2015). Поскольку использование семантического кодирования характерно для женщин, именно у этой категории испытуемых возможна зависимость произвольного выбора стратегии от Val66Met-полиморфизма BDNF, дающая выявленное в нашем исследовании преимущество носителям Val/Val-генотипа. Действительно, проведенный нами анализ стратегий запоминания показал, что женщины с Val/Val-генотипом наиболее часто используют эффективные стратегии запоминания. Это преимущество обнаружено для слов, адресованных левому полушарию мозга, что согласуется с данными о его доминировании в процессах семантической обработки информации (Hoffman, Morcom, 2018).

Показанная во многих исследованиях роль BDNF в связанном с гиппокампом процессе долговременной синаптической потенциации позволяет интерпретировать эффект лучшего запоминания слов при высоком

уровне BDNF (Val-гомозиготы) за счет эффективности связанных с гиппокампом процессов памяти. Однако эффекты, выявленные в нашем исследовании, могут быть также связаны с такими аспектами запоминания, как семантическое кодирование. Обнаружено, что независимо от возраста семантическое кодирование положительно коррелирует с объемом серого вещества в средних лобных извилинах и левополушарной нижней лобной извилине (Matsui et al., 2008; Kirchoff et al., 2014). Однако в исследовании с анализом половых различий положительные корреляции между выбором стратегий семантического кодирования и метаболической активностью левой фронтальной извилины обнаружены только у женщин, тогда как у мужчин эти корреляции были отрицательными (Hazlett et al., 2010). Что касается содержания BDNF в гиппокампе, то оно не отличается у мужчин и женщин, тогда как в префронтальной коре BDNF больше у женщин (Hauley et al., 2015). Выявленные особенности структурной организации семантической памяти и распределения BDNF во фронтальных отделах мозга у мужчин и женщин могут быть одной из причин половых различий в ассоциациях между Val66Met-полиморфизмом и эффективностью процессов вербальной памяти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты нашего исследования свидетельствуют о половых различиях в ассоциациях между Val66Met-полиморфизмом BDNF и эффективностью левополушарных процессов вербальной памяти, которые, возможно, обусловлены использованием разных стратегий кодирования словесной информации. Полученные данные показывают, что разграничение полоспецифичных эффектов полиморфизма BDNF, как при физиологических процессах, так и при патологических состояниях, является не только оправданным, но и необходимым.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Черемисиной Елене Петровне, которая проводила инструктаж испытуемых и осуществляла контроль правильности выполнения дихотического теста.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет Федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема АААА-А21-121011990039-2 (2021-2025)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вольф Н.В.* Половые различия функциональной организации процессов полушарной обработки речевой информации. Издательство ЦББР. Ростов-на-Дону. 2000. 239 с.
- Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В.* Полиморфизм *stin2vntg* гена транспортера серотонина: ассоциации с эффективностью кратковременной памяти у молодых и пожилых испытуемых. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2019. 69(5): 570–576.
- Вольф Н.В., Разумникова О.М.* Половой диморфизм функциональной организации мозга при обработке речевой информации. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия под ред. Н.Н. Боголепова, В.Ф. Фокина. Москва. Научный мир. 2004. 728 с.
- Andreano J.M., Cahill L.* Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learn. Mem.* 2009. 16: 248–266.
- Azeredo L.A., De Nardi T., Levandowski M.L., Tractenberg S.G., Kommers-Molina J., Wieck A., Irigaray T.Q., Filho SIGD, Grassi-Oliveira R.* The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism affects memory performance in older adults. *Braz. J. Psychiatry.* 2017. 39(2): 90–94.
- Barha C.K., Liu-Ambrose T., Best J.R., Yaffe K., Rosario C.* Health, Aging and Body Composition Study. Sex-dependent effect of the BDNF Val66Met polymorphism on executive functioning and processing speed in older adults: evidence from the health ABC study. *Neurobiol Aging.* 2019. 74: 161–170.
- Benjamin S., McQuoid D.R., Potter G.G., Payne M.E., MacFall J.R., Steffens D.C., Taylor W.D.* The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, hippocampal volume, and cognitive function in geriatric depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010. 18(4): 323–331.
- Bryden M.P., MacRae L.* Dichotic laterality effects obtained with emotional words. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology.* 1988. 1(3): 171–176.
- Chen Z.Y., Bath K., McEwen B., Hempstead B., Lee F.* Impact of genetic variant BDNF (Val66Met) on brain structure and function. *Novartis Found Symp.* 2008. 289: 180–188.
- Cremona S., Jobard G., Zago L., Mellet E.* Word Meaning Contributes to Free Recall Performance in Supraspan Verbal List-Learning Tests. *Front. Psychol.* 2020. 11: 2043.

- De Vincenti A.P., Ríos A.S., Paratcha G., Ledda F.* Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* 2019. 13: 135.
- Gavett B.E., Horwitz J.E.* Immediate list recall as a measure of short-term episodic memory: insights from the serial position effect and item response theory. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2012. 27(2): 125–135.
- Griffin J.W., John S.E., Adams J.W., Bussell C.A., Saurman J.L., Gavett B.E.* The effects of age on the learning and forgetting of primacy, middle, and recency components of a multi-trial word list. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2017. 39(9): 900–912.
- Hayley S., Du L., Litteljohn D., Palkovits M., Faludi G., Merali Z., Poulter M.O., Anisman H.* Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide. *Neurosci. Lett.* 2015. 600: 12–16.
- Hazlett E.A., Byne W., Brickman A.M., Mitsis E.M., Newmark R., Haznedar M.M., Knatz D.T., Chen A.D., Buchsbaum M.S.* Effects of sex and normal aging on regional brain activation during verbal memory performance. *Neurobiology of aging*, 2010. 31(5): 826–838.
- Hirnstein M., Hugdahl K., Hausmann M.* Cognitive sex differences and hemispheric asymmetry: A critical review of 40 years of research. *Laterality.* 2019. 24(2): 204–252.
- Ho B.C., Milev P., O’Leary D.S., Librant A., Andreasen N.C., Wassink T.H.* Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. 63(7): 731–740.
- Hoffman P., Morcom A.M.* Age-related changes in the neural networks supporting semantic cognition: A meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. 84: 134–150.
- Hugdahl K., Westerhausen R.* Speech processing asymmetry revealed by dichotic listening and functional brain imaging. *Neuropsychologia.* 2016. 93(Pt B): 466–481.
- Johansson J., Salami A., Lundquist A., Wählin A., Andersson M., Nyberg L.* Longitudinal evidence that reduced hemispheric encoding/retrieval asymmetry predicts episodic-memory impairment in aging. *Neuropsychologia.* 2020. 137: 107329.
- Kennedy K.M., Reese E.D., Horn M.M., Sizemore A.N., Unni A.K., Meerbrey M.E., Kalich A.G., Rodrigue K.M.* BDNF val66met polymorphism affects aging of multiple types of memory. *Brain Res.* 2015. 1612: 104–117.
- Kim S.W., Lee J.Y., Kang H.J., Kim S.Y., Bae K.Y., Kim J.M., Shin I.S., Yoon J.S.* Gender-specific Associations of the Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism with Neurocognitive and Clinical Features in Schizophrenia. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2016. 14(3): 270–278.
- Kirchhoff B.A., Gordon B.A., Head D.* Prefrontal gray matter volume mediates age effects on memory strategies. *Neuroimage.* 2014. 90: 326–334.
- Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J.* BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol. Neurobiol.* 2018. 38(3): 579–593.
- Matsui M., Suzuki M., Zhou S., Takahashi T., Kawasaki Y., Yuuki H., Kato K., Kurachi M.* The relationship between prefrontal brain volume and characteristics of memory strategy in schizophrenia spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. 32: 1854–1862.
- Miyajima F., Ollier W., Mayes A., Jackson A., Thacker N., Rabbitt P., Pendleton N., Horan M., Payton A.* Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav.* 2008. 7(4): 411–7.
- Penner I.K., Schläfli K., Opwis K., Hugdahl K.J.* The role of working memory in dichotic-listening studies of auditory laterality. *Clin. Exp. Neuropsychol.* 2009. 31(8): 959–66.
- Russell N.L., Voyer D.* Reliability of laterality effects in a dichotic listening task with words and syllables. *Brain Cogn.* 2004. 54(3): 266–267.
- Sheikh H.I., Hayden E.P., Kryski K.R., Smith H.J., Singh S.M.* Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. *Psychiatr. Genet.* 2010. 20(3): 109–112.
- Sundermann E.E., Biegon A., Rubin L.H., Lipton R.B., Landau S., Maki P.M.* Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Does the Female Advantage in Verbal Memory Contribute to Underestimating Alzheimer’s Disease Pathology in Women versus Men? *J. Alzheimers Dis.* 2017. 56(3): 947–957.
- Tsai S.J.* Critical Issues in BDNF Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Front. Mol. Neurosci.* 2018. 11: 156.
- Tsai S.J., Gau Y.T., Liu M.E., Hsieh C.H., Liou Y.J., Hong C.J.* Association study of brain-derived neurotrophic factor and apolipoprotein E polymorphisms and cognitive function in aged males without dementia. *Neurosci Lett.* 2008. 433(2): 158–162.

ASSOCIATIONS BETWEEN THE EFFICIENCY OF HEMISPHERIC PROCESSES OF VERBAL MEMORY AND BDNF VAL66MET POLYMORPHISM IN MEN AND WOMEN

N. V. Volf^{a, #}, E. Yu. Privodnova^a, and D. V. Bazovkina^a

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

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

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is a neurotrophic factor involved in brain plasticity processes. The most investigated single nucleotide polymorphism of the BDNF gene is due to the substitution of the amino acid valine to methionine in the codon 66 (Val66Met). The methionine-containing allele is associated with a decrease in activity-dependent BDNF secretion, which is a major process in the regulation of extracellular BDNF levels, affecting learning and memory. However, it remains unclear which types of memory may be affected by the Val66Met polymorphism. The present study is aimed to investigate the associations between the Val66Met polymorphism genotypes and the effectiveness of verbal memory in 212 healthy right-handed adults aged 20 to 80 years. Since language processing is asymmetrically distributed across cerebral hemispheres, in the present study we used a dichotic presentation of word lists, which makes it possible to analyze the hemispheric effects. The direct and the delayed retrieval of the words has been investigated. Taking into account the sex difference in efficacy and strategies to retain the words, we also examined the sex-specific features of the associations between the Val66Met polymorphism and memory. An overall women and right ear advantage was found for direct and delayed memory. There were no effects of polymorphism on the efficiency of direct memory. For delayed memory the significant GENOTYPE \times GENDER \times LATERALITY interaction was revealed. In men, there was no difference associated with BDNF genotype. In women, regardless of age and educational level, the right ear words were remembered better by Val homozygotes compared to Met carriers. The best memory performance was associated with the semantic strategies to retain the words. Among the tested Val-homozygotes, semantic strategies were significantly more frequently observed in women than in men. In general, the results of our study indicate sex difference in the associations between the BDNF Val66Met polymorphism and the efficiency of left hemispheric verbal memory processes, which may be due to the use of different strategies for encoding verbal information. The data obtained show that the differentiation of sex-specific effects of BDNF polymorphism is not only justified, but also necessary.

Keywords: DNF, Val66Met polymorphism, verbal memory, dichotic test, sex difference

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

УДК 612.821+612.014.423+843.7

**ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ НА ПРОСТЫЕ
ЗРИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ. АНАЛИЗ СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЕМ
ПОТЕНЦИАЛОВ В ПРОСТРАНСТВЕ СЕНСОРОВ
И ДИПОЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ****© 2022 г. Е. С. Михайлова^{1, *}, Л. А. Майорова^{1, 2}, Н. Ю. Герасименко¹,
А. Б. Кушнир¹, К. А. Салтыков¹**¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия²Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

*e-mail: mikhailovaes@gmail.com

Поступила в редакцию 01.03.2022 г.

После доработки 20.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

На группе 38 испытуемых (19 мужчин и 19 женщин) при выполнении “n-back”-задачи рабочей памяти (РП) показано, что нейронные механизмы обнаружения разницы между текущей и удерживаемой в памяти ориентациями у мужчин и у женщин различны. По данным анализа связанных с событием потенциалов только у мужчин в зрительной коре регистрируется увеличение N150, как маркера раннего выявления изменений. Независимо от совпадения/несовпадения текущей и удерживаемой в памяти ориентаций, мужчины по сравнению с женщинами демонстрируют более высокую амплитуду P200 в затылочно-височных областях, а в центральных – рост позитивности в окне 400–500 мс, что может рассматриваться как проявление усиления селективного внимания к ориентациям и привлечения больших ресурсов зрительной РП. По результатам многомерного анализа дипольной активности у мужчин в детектирование различий текущей и удерживаемой ориентаций вовлечены преимущественно каудальные проекционные области коры, тогда как женщины демонстрируют большее участие фронтальных отделов. Полученные данные указывают на важность пола как фактора, влияющего на нейросетевую организацию переработки зрительно-пространственной информации.

Ключевые слова: человек, зрение, пол, зрительная рабочая память, связанные с событиями потенциалы, картирование, дипольный анализ

DOI: 10.31857/S0044467722060065

Пол является одним из важных биологических факторов, определяющих особенности нейрофункциональной организации как перцептивных функций, так и когнитивных процессов разной степени сложности. Необходимость учета пола при анализе биологических данных уже давно была замечена рядом исследователей, хотя до последнего времени пол не был предметом систематических нейрофизиологических исследований. В этом отношении очень определенно высказался Л. Кехил: “поразительное количество и разнообразие влияний, связанных с полом, на функции мозга указывают на то, что все еще широко распространенное предположение о

незначительности влияния пола неоправданно и может тормозить прогресс в области нейронаук” (Cahill, 2006). Высокая статистическая значимость влияния пола на организацию многих форм поведения, которые находятся за пределами непосредственно половых функций, убедительно показана в обзоре (Voyer et al., 2017), обобщающем результаты большого числа нейробиологических и биомедицинских исследований. Важными для понимания морфологических основ половых различий выполнения когнитивных задач, в том числе и зрительно-пространственных, представляются данные о выраженных половых различиях структурного коннектома

мозга, полученные методом диффузионно-тензорной визуализации на большой когорте людей (949 человек, из них 521 женщина, возраст от 8 до 22 лет) (Ingalhalikar et al., 2014). Согласно этим данным, мозг мужчин демонстрирует принцип модульности и гораздо меньшую связанность как внутри, так и между полушариями, чем мозг женщин, который, напротив, отличается значительно большими связями как между полушариями, так и между отдельными модулями внутри полушария. Признается, что это уникальное по объему данных и набору методов обработки исследование продемонстрировало фундаментальные половые различия в архитектуре человеческого мозга (Cahill, 2014).

Зрительно-пространственные способности являются той частью поведения человека, где различия между мужчинами и женщинами проявляются наиболее отчетливо. Так, преимущество мужчин экспериментально подтверждено для таких базовых характеристик зрительного восприятия, как острота, порог контрастной чувствительности, оценка направления движения, ориентационная чувствительность (Shaqiri et al., 2018). Одним из наиболее ярких и часто упоминаемых в литературе проявлений половых различий является преимущество мужчин в тесте трехмерного ментального вращения, которое остается неизменно высоким на протяжении десятков лет (Voyer et al., 1995). Успешность теста ментального вращения положительно коррелирует с выполнением других пространственных задач, например, скоростью выучивания сложных маршрутов на картах (Galea, Kimura, 1993) и эффективностью обучения навигации в виртуальном лабиринте (Moffat et al., 1998). Существуют убедительные экспериментальные подтверждения тесной связи механизмов ментального вращения и зрительно-пространственной рабочей памяти (РП) (Christie et al., 2013).

Рабочая память играет ключевую роль во многих сложных поведенческих процессах, поэтому понимание нейрофизиологических основ половых различий РП может предоставить сведения для более обоснованного понимания гендерной специфичности когнитивных функций. Наш интерес к РП на ориентационные характеристики зрительной среды определяется результатами наших ранее проведенных исследований. В работе (Славуцкая и др., 2014) в психофизическом эксперименте, воспроизводящем тест Бенто-

на, женщины показали снижение точности и увеличение времени реакции по сравнению с мужчинами в задании точного определения ориентаций наклонных линий, что указывает на дефицит у них метрических способностей. При регистрации ВП на набор ориентационных решеток (шаг 9 угловых град.) только у мужчин показана ранняя чувствительность затылочной коры к углу наклона (Михайлова и др., 2020). Методом моделирования распределенных внутримозговых дипольных источников компонентов ВП показано, что на ранних стадиях обработки (компоненты P100 и N150 ВП) у мужчин значимо выше уровень корковой активации в затылочной, височной и теменной областях коры (Крылова и др., 2015). Можно предположить, что половые различия РП будут проявляться не только на ранних этапах анализа, значимость которых для РП подтверждена экспериментально (Harrison, Tong, 2009; Ester et al., 2009; Михайлова и др., 2019), но и на последующих стадиях переработки сигнала.

Целью настоящей работы был анализ функциональной организации РП на ориентации у мужчин и женщин с привлечением метода связанных с событием потенциалов (ССП). Предполагалось, что регистрация ЭЭГ высокой плотности позволит с хорошим временным разрешением оценить зависимость от пола топографию корковой активации на последовательных этапах переработки информации. Моделирование распределенной дипольной активности и ее статистическая обработка предоставит возможность выявить те области коры, вклад которых в общую структуру активационных изменений может определить различные для мужчин и женщин нейростратегии выполнения зрительно-пространственных задач. Применение “n-back”-модели РП мы рассматривали как более чувствительный тест для оценки половых различий этой функции по сравнению с использованной нами ранее моделью отставленного сопоставления образца с эталоном. Задача “n-back” считается валидным тестом при исследовании нейронных коррелятов РП и, в частности, ее гендерной специфики, в связи с возможностью изменять объем удерживаемой в памяти информации и доступом к высокоуровневым процессам управления, например, обновлению содержания памяти (Lejbak et al., 2011).

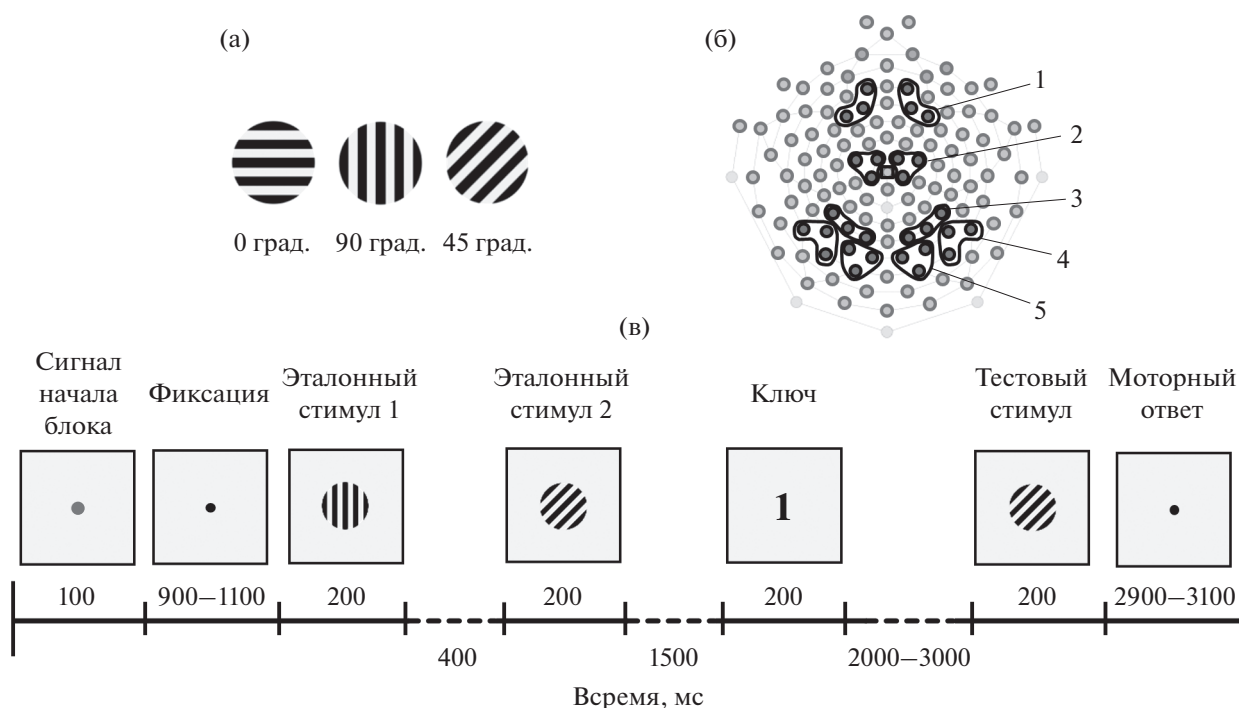


Рис. 1. Условия эксперимента. (а) – зрительные стимулы – ориентационные решетки горизонтальной, вертикальной и наклонной (45 град.) ориентации. (б) – схема расположения 128 регистрирующих электродов на скальпе. Цифрами обозначены кластеры электродов, в которых проводили анализ компонентов ССП. 1 – лобный, 2 – центральный, 3 – теменной, 4 – височный и 5 – затылочный. (в) – временная последовательность событий в одном блоке эксперимента – сличение текущего (тестового) и удерживаемого в памяти (эталонного) стимулов.

Fig. 1. Experimental conditions. (a) – visual stimuli – orientation gratings of horizontal, vertical, and oblique (45 degrees) orientations. (б) – 128 electrode positions on the scalp. Numbers denote the clusters of electrodes in which the components of ERPs were analyzed. 1 – frontal, 2 – central, 3 – parietal, 4 – temporal, and 5 – occipital clusters. (в) – the sequence of events within an experimental trial for the matching of the current and retained in working memory line orientations.

МЕТОДИКА

Испытуемые. В исследовании приняли участие 38 испытуемых (19 мужчин и 19 женщин) с нормальным или скорректированным до нормы зрением. Средний возраст мужчин 24.5 ± 0.9 , женщин – 24.1 ± 0.9 года. Во всех случаях было получено письменное согласие на проведение исследования, согласно протоколу, утвержденному этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (протокол № 1 от 15 января от 2020 г.). Исследования проводили с 9 до 15 часов.

Стимулы. Стимулы представляли собой прямоугольные контрастные решетки из черных линий на светло-сером фоне (1 цикл/град.): горизонтальных (0 град.), вертикальных (90 град.) и наклонных (45 град.) линий (рис. 1 (а)).

Условия и процедура эксперимента. Во время исследования испытуемый сидел в удоб-

ном кресле в затемненной и звукозаглушенной комнате на расстоянии 120 см от экрана монитора *Dell E1911c* (диагональ 17 дюймов, частота обновления экрана 60 Гц). Размер стимула на экране монитора составлял 6 угловых градусов. Освещенность на уровне глаз – 3 лк. Горизонтальные и вертикальные края корпуса монитора и экрана были закрыты экраном с закругленными краями и круглой апертурой. Предъявление стимулов и регистрацию поведенческих ответов испытуемого осуществляли с помощью программы *E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., USA)*. Временная схема одного блока эксперимента представлена на рис. 1 (в). Каждый блок состоял из следующих событий: зеленая точка длительностью 100 мс, при появлении которой испытуемый должен был сосредоточиться и фиксировать взгляд в центре экрана; черная фиксационная точка, длительность

которой в случайном порядке изменялась от 900 до 1100 мс; первый эталонный стимул (200 мс), интервал 400 мс, второй эталонный стимул (200 мс); после периода удержания информации (1500 мс) на экране появлялся “ключ” – цифра 1 или 2, сигнализирующая, с каким из эталонов необходимо сравнивать тестовый стимул. После “ключа” через интервал времени 2000–3000 мс на экране появлялся тестовый стимул (200 мс). Интервал между двумя последовательными блоками в серии варьировал от 2900 до 3100 мс. Весь эксперимент состоял из 114 блоков, в 50% из которых тестовая ориентация совпадала с эталонной, а в 50% не совпадала. Общая длительность эксперимента от 21 до 24 мин в зависимости от длительности варьирующих по времени интервалов между стимулами. Блоки с совпадением и несовпадением предъявлялись в случайном порядке. При совпадении эталонного и тестового стимулов испытуемый должен был нажать на клавишу “1” выносной клавиатуры *Response Box (Psychology Software Tools, Inc., USA)*, при несовпадении – на клавишу “2”. Регистрировали точность, или % правильных ответов, и время двигательной реакции (ВР). Перед экспериментом с испытуемыми проводили тренировочную серию (30 блоков) для знакомства с экспериментальными условиями и тренировки моторному навыку. В этой серии в качестве стимулов использовали изображения букв.

Регистрация и анализ связанных с событием потенциалов. Регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) проводили с помощью 128-канального электроэнцефалографа фирмы *Electrical Geodesics Inc. (USA)* с использованием шлема *Hydro Cel Geodesic Sensor Net*. Размер шлема подбирали индивидуально с учетом окружности головы испытуемого. Частота квантования сигнала составляла 500 Гц. В качестве референтного электрода использовали сенсор *Cz*.

Данные ЭЭГ обрабатывались в программе *NetStation 4.5.4 (Electrical Geodesics Inc., USA)*. Фильтрованные (0.5–45 Гц) записи ЭЭГ каждого испытуемого сегментировали на отрезки длительностью 1300 мс, содержащие 300 мс до предъявления тестового стимула и 1000 мс после. Программно исключали реализации, в которых амплитуда ЭОГ превышала 80 μV . При визуальном анализе исключали фрагменты с ЭМГ и двигательными артефактами. По безартефактным отрезкам ЭЭГ проводили усреднение связанных с событием потен-

циалов (ССП) на тестовый стимул для правильных ответов. Для усреднения использовано 39.7 ± 2.4 реализаций у мужчин и 44.0 ± 2.1 у женщин. Анализ ССП проводили на группе 31 испытуемого (16 мужчин и 15 женщин). Записи девяти испытуемых были исключены в связи с большим (более 50% записи) количеством артефактов.

Программно в *NetStation 4.5.4* измеряли адаптивный максимум или минимум компонентов (среднее значение амплитуды в интервале 2 мс до и 2 мс после пика) индивидуальных ССП в кластерах электродов симметричных затылочных (слева электроды №№ 66, 70, 71, справа 76, 83, 84), височных (№№ 58, 59, 65 и 90, 91, 96), теменных (№№ 52, 60, 67 и 77, 85, 92), центральных (№№ 30, 31, 7 и 80, 105, 106), фронтальных (№№ 18, 19, 24 и 4, 10, 124) зон коры (рис. 1 (б)). Приведенные номера сенсоров соответствуют номерам в 128-канальном шлеме *Hydro Cel Geodesic Sensor Net*. Анализировали следующие компоненты ССП. В затылочном, височном, теменном кластерах – P100 (окно 60–120 мс), N150 (115–200 мс), P200 (200–250 мс), N270 (250–320 мс) и P300 (310–370 мс). В центральном кластере – N90 (60–125 мс), P150 (125–200 мс), N200 (190–250 мс), а для позднего позитивного отклонения измеряли среднюю амплитуду в интервале от 400 до 500 мс. Такой способ измерения амплитуды поздних компонентов рекомендован в литературе (Chen et al., 2019). Во фронтальном кластере измеряли N90 (60–125 мс), P150 (125–200 мс), N200 (190–250 мс), P250 (250–320 мс), N320 (310–380 мс) и P400 (340–420 мс). При статистической обработке использовали амплитуду компонентов ССП, усредненную по кластерам электродов.

Статистический анализ поведенческих показателей (ВР и точности) и амплитуд компонентов ССП проводили с использованием дисперсионного анализа ANOVA RM с учетом факторов Условие (совпадение и несовпадение эталонной и тестовой ориентаций), Полушарие и Пол. При внутригрупповых *post-hoc*-сопоставлениях для поправки на множественные сравнения использовали Tukey test, для межгрупповых сопоставлений использовали *t*-test. Анализ проведен в IBM SPSS Statistics 23 и STATISTICA 10.

Моделирование распределенных дипольных источников компонентов ССП проводили в пакете *Brainstorm 3.2* программной среды *MatLab*. Процедура подробно изложена в ста-

тье (Крылова и др., 2015). Для моделирования были взяты индивидуальные ССП для условий совпадения и несовпадения эталонного и тестового стимулов. Моделирование проводили в двух временных интервалах, соответствующих развитию ранних и более поздних компонентов ССП: 50–150 и 150–350 мс от начала тестового стимула. При моделировании объемных распределенных источников ССП проводили усреднение плотности тока источников в упомянутых интервалах с последующей проекцией источников в МНИ-пространство. Таким образом для каждого испытуемого были построены карты пространства источников (значений плотности дипольного тока) при совпадении и при несовпадении эталонной и тестовой ориентаций. Далее были построены индивидуальные разностные карты источников (карты при несовпадении эталонной и тестовой ориентаций минус карта при совпадении).

Индивидуальные разностные карты анализировали с применением смешанного дизайна дисперсионного анализа (RM ANOVA 2×2) с учетом фактора межгрупповой вариабельности Пол и фактора внутригрупповой вариабельности Время (интервалы 50–150 и 150–350 мсек). Анализ проводили в пакете статистической обработки SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) на платформе MATLAB (версия 2019b; MathWorks). Результаты представлены с выбранным порогом статистической значимости p для групповой вероятности ошибки (FWE – family-wise error) < 0.05 на уровне кластера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ поведенческих характеристик выполнения задачи сопоставления тестовой и эталонной ориентаций

Проведен дисперсионный анализ RM ANOVA (метод повторных измерений) времени реакции (ВР) и точности (вероятность правильных ответов) с учетом факторов Условие (совпадение и несовпадение эталонной и тестовой ориентаций) и Пол. Установлено, что ВР больше при несовпадении эталонной и тестовой ориентаций, эффект Условия: $F(1.36) = 41.06$, $p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.053$. Различия значимы как в группе мужчин (725.68 ± 39.53 и 844.41 ± 43.35 мс, $p < 0.0001$), так и женщин (810.56 ± 55.67 и 952.15 ± 73.25 мс, $p < 0.001$). Влияние фактора Пол статистиче-

ски незначимо, хотя приведенные средние по группам значения ВР свидетельствуют о тенденции к более низким значениям у мужчин по сравнению с женщинами. Для точности не было выявлено значимого влияния фактора Пол. И у мужчин, и у женщин точность выполнения задания достаточно высокая: в группе мужчин – 0.95 ± 0.02 , в группе женщин – 0.91 ± 0.02 .

Анализ ССП при выполнении задачи сличения тестовой и эталонной ориентаций

Результаты дисперсионного анализа амплитуды компонентов ССП представлены в табл. 1.

В затылочном кластере электродов связанные с полом эффекты выявлены для амплитуды компонентов N150 и P200. Для амплитуды N150 они проявлялись как значимый эффект Условия ($p = 0.006$) в виде большей амплитуды N150 при несовпадении тестовой и эталонной ориентаций по сравнению с их совпадением. Влияние Условия зависело от Пола (Условие \times Пол, $p = 0.027$): только в группе мужчин амплитуда N150 больше при несовпадении эталонного и тестового стимулов по сравнению с совпадением ($p = 0.003$; здесь и далее значимость контрастов по Tukey-test). Близкое к значимому взаимодействие Условие \times Полушарие ($p = 0.053$) проявлялось как наличие значимых различий между условиями совпадения и несовпадения только в правом полушарии ($p = 0.0002$) и как большая амплитуда N150 в правом полушарии по сравнению с левым ($p = 0.0002$) при условии совпадения эталонной и тестовой ориентаций.

Для амплитуды компонента P200 эффект фактора Пол – на уровне значимости $p = 0.029$. Межгрупповое сопоставление амплитуды P200, усредненной через два Условия и два Полушария, показало более высокую амплитуду в группе мужчин по сравнению с женщинами ($T = 2.29$, $df = 29$, $p = 0.029$). Межгрупповые различия проиллюстрированы на рис. 2 (а, б). На фрагменте (а) (нижний ряд) приведены усредненные по группам мужчин и женщин ССП правого и левого полушарий для условий совпадения и несовпадения тестового и эталонного стимулов. Отчетливо видно превышение амплитуды P200 в группе мужчин по сравнению с женщинами. Этот эффект проиллюстрирован на диаграммах средних значений амплитуды P200 в

Таблица 1. Результаты дисперсионного анализа амплитуды компонентов ССП
Table 1. Results RM ANOVA of amplitude of ERP components

Кластер электродов	Волна	Фактор	df	F	p	η^2_p
Фронтальный	N90	Условие × Полушарие × Пол	1.29	7.13	0.012	0.197
	N200	Полушарие	1.29	5.60	0.025	0.162
		Условие × Полушарие × Пол	1.29	11.46	0.002	0.283
	P250	Условие × Полушарие × Пол	1.29	4.14	0.050	0.125
	N320	Условие × Пол	1.29	8.25	0.008	0.22
Центральный	N90	Условие × Полушарие × Пол	1.29	9.15	0.005	0.24
	P400–500	Пол	1.29	6.36	0.02	0.18
Височный	N150	Условие	1.29	3.99	0.053	0.121
		Условие × Пол	1.29	4.12	0.05	0.124
	P200	Пол	1.29	7.15	0.012	0.19
		Полушарие × Пол	1.29	4.07	0.052	0.123
Теменной	N270	Условие	1.29	5.87	0.02	0.168
	P300	Условие	1.29	5.77	0.023	0.166
		Полушарие	1.29	7.49	0.01	0.20
Затылочный	N150	Условие	1.29	8.60	0.006	0.229
		Условие × Полушарие	1.29	4.00	0.053	0.121
		Условие × Пол	1.29	5.69	0.027	0.164
	P200	Пол	1.29	5.26	0.029	0.153

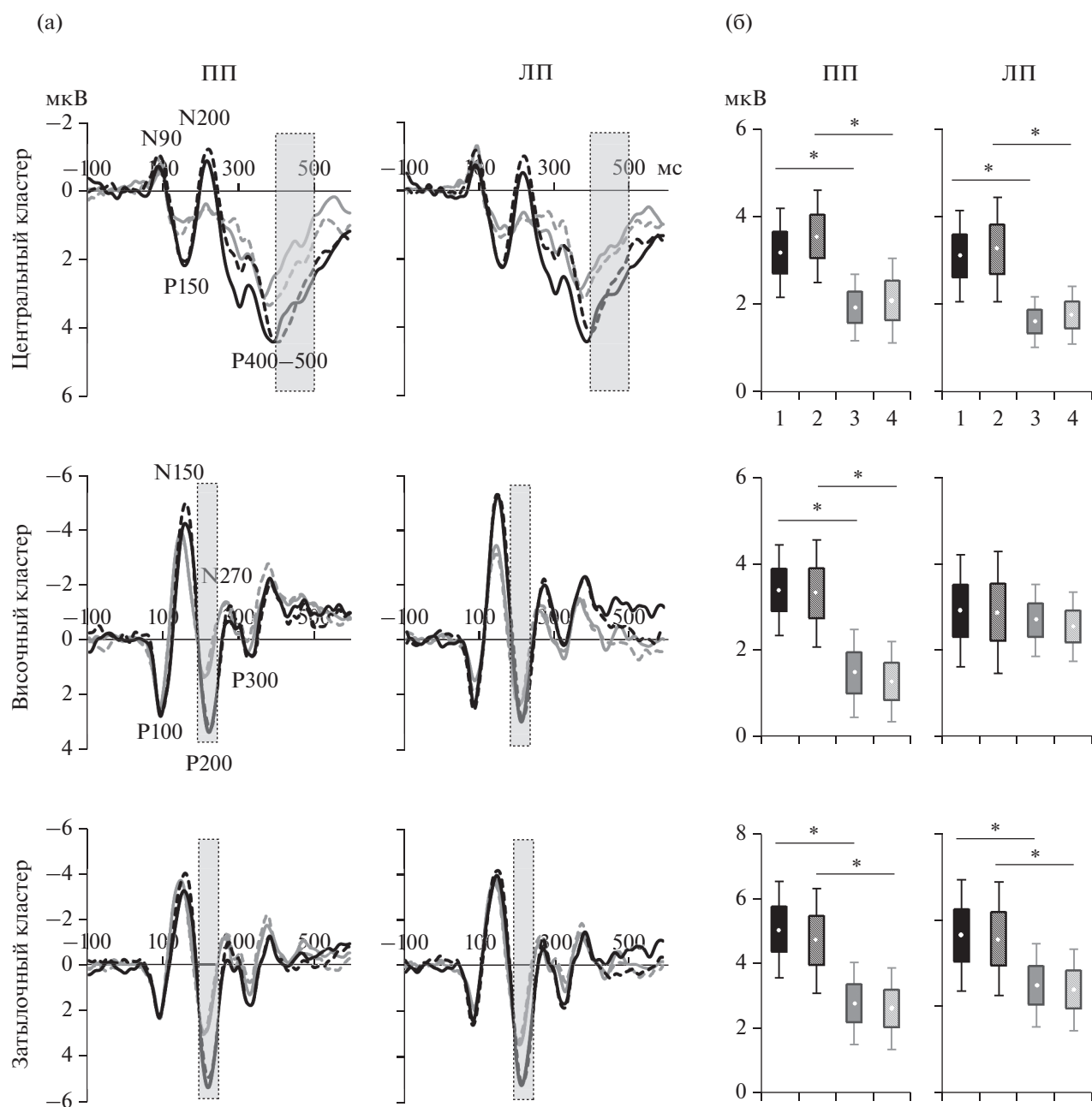
группах мужчин и женщин для двух условий в двух полушариях (рис. 2 (б), нижний ряд).

В височном кластере электродов связанные с полом различия обнаружены для амплитуды компонентов N150 и P200. Для компонен-

та N150 основной эффект Условия близок к значимому ($p = 0.053$). Влияние Условия было неодинаково в группах мужчин и женщин, что подтверждается взаимодействием Условие × Пол ($p = 0.05$). По результатам post-

Рис. 2. Половые различия ССП на тестовый стимул в центральном, височном и затылочном кластерах электродов в задаче РП на ориентации. (а) – усредненные по группам мужчин и женщин ССП правого и левого полушарий для условий совпадения и несовпадения эталонной и тестовой ориентаций. ПП – правое полушарие, ЛП – левое полушарие. Черная линия – ССП мужчин, серая – ССП женщин. Сплошная линия – совпадение, пунктирная линия – несовпадение. Окнами выделены компонент P200 и поздняя позитивность 400–500 мс, для которых на фрагменте (б) приведены диаграммы амплитуд. (б) – ящичные диаграммы “с усами” (box-and-whiskers) (среднее значение, стандартная ошибка среднего и 95%-й доверительный интервал) для амплитуды поздней позитивности в интервале 400–500 мс в центральном кластере (верх рисунка) и амплитуды компонента P200 ССП в височном (середина) и затылочном (низ) кластерах электродов. Цифрами на горизонтальной оси обозначены сравниваемые группы и ситуации: 1 – мужчины, совпадение эталонного и тестового стимулов; 2 – мужчины, несовпадение; 3 – женщины, совпадение; 4 – женщины, несовпадение.

Fig. 2. Sex differences in ERPs to the test stimulus in the central, temporal and occipital clusters of electrodes in the working memory task on orientation. (a) – grand averaged ERPs in the groups of males and females in the right and left hemispheres for conditions of matching and mismatching of the reference and test orientations. ПП – right hemisphere, ЛП – left hemisphere. Black line – ERPs in males, gray line – ERPs in females. Solid line – match, dotted line – mismatch. The highlighted time-windows show the P200 component and late positivity 400–500 ms, the data for which are shown in fragment (b). (b) – box-and-whiskers (mean, standard error of the mean, and 95% confidence interval) for mean values of amplitude of late ERP positivity in the central electrode cluster (top of the figure) and the amplitude of the amplitude of P200 component in the temporal (middle) and occipital (bottom) electrode clusters. The numbers on the horizontal axis indicate for which groups and situations the diagrams are shown: 1 – males, matching of the reference and test stimuli; 2 – males, mismatching of the reference and test stimuli; 3 – females, matching; 4 – females, mismatching.



нос-сопоставлений только в группе мужчин есть значимое превышение амплитуды N150 при несовпадении эталонного и тестового стимулов относительно их совпадения ($p = 0.03$). Сходно с затылочным, в височном кластере электродов амплитуда компонента P200 выше в группе мужчин по сравнению с женщинами (основной эффект Пола при $p = 0.012$). Межгрупповое сопоставление амплитуды P200, усредненной через два Условия и два Полушария, показало более высокую амплитуду в группе мужчин по сравнению с

женщинами ($T = 2.67, df = 29, p = 0.012$). Этот эффект проявляется в правом полушарии (Полушарие \times Пол, $p = 0.052$), что видно на ССП и диаграммах, представленных на рис. 2 (а, б), средний ряд. В правом полушарии амплитуда P200 выше в группе мужчин по сравнению с женщинами, что подтверждено *post-hoc*-сопоставлениями ($p = 0.03$).

В теменном кластере электродов значимые влияния Пола как в виде основного эффекта, так и в виде его взаимодействия с другими факторами не выявлены. Обнаружен эффект

Условия на амплитуду компонентов N270 ($p = 0.02$) и P300 ($p = 0.023$) в виде бóльшей амплитуды при совпадении по сравнению с несовпадением эталонной и тестовой ориентаций. Амплитуда компонента P300 выше в правом полушарии, что соответствует значимому эффекту Полушария ($p = 0.01$). Сходно с затылочными и височными кластерами, в теменном амплитуда компонента P200 больше в группе мужчин, однако различия не достигают уровня значимости.

В центральном кластере электродов для ранней негативности N90 показано тройное взаимодействие Условие \times Полушарие \times Пол ($p = 0.005$), что проявлялось как правополушарное преобладание амплитуды N90 при условии совпадения эталонной и тестовой ориентации ($p = 0.04$) в группе женщин. Основной эффект Пола ($p = 0.02$) выявлен для амплитуды медленной позитивности в интервале 400–500 мс после начала стимула. Более высокая амплитуда этой позитивности у мужчин по сравнению с женщинами видна на усредненных ССП (рис. 2 (а), верхний ряд) и на диаграммах средней амплитуды в этом интервале (рис. 2 (б), верхний ряд). Межгрупповые различия амплитуды позитивности в окне 400–500 мс, усредненной через два Условия и два Полушария, по результатам t -test значимы ($T = 2.52$, $df = 29$, $p = 0.02$).

Во фронтальном кластере электродов влияние фактора Пол обнаружено как двойные или тройные взаимодействия. Для амплитуды N90 взаимодействие Условие \times Полушарие \times Пол ($p = 0.012$) проявлялось как более высокая амплитуда при несовпадении по сравнению с совпадением эталонной и тестовой ориентаций ($p = 0.02$) в правом полушарии в группе женщин, но не в группе мужчин. Для амплитуды N200 взаимодействие Условие \times Полушарие \times Пол ($p = 0.002$) проявляется в виде преобладания активности правого полушария в ситуации совпадения эталона и теста ($p = 0.02$) у мужчин и в ситуации несовпадения ($p = 0.003$) у женщин. Для амплитуды N320 обнаружено взаимодействие Условие \times Пол ($p = 0.008$). Компонент N320 выше у женщин по сравнению с мужчинами при условии совпадения эталонной и тестовой ориентаций ($p = 0.005$).

Анализ результатов дипольного моделирования

При дисперсионном анализе разностных карт плотности дипольного тока, которые от-

ражают разницу ответов на стимулы, отличающиеся и не отличающиеся от эталонного, значимый эффект фактора Пол ($p_{\text{corr}} < 0.05$) был обнаружен в ряде анатомических областей головного мозга. Список этих структур приведен в табл. 2. Как видно, это преимущественно структуры, локализованные в затылочной доле (средняя и нижняя затылочные извилины, шпорная борозда и затылочный полюс), в височной доле (верхняя и средняя височные извилины и веретенообразная извилина) и в теменной доле (теменная часть оперкулярной области, надкраевая, угловая и постцентральная извилины, верхняя теменная долька, центральная покрышечная область). В передних отделах коры значимый эффект пола обнаружен в верхней лобной извилине (справа) и заднем сегменте верхней лобной извилины (слева). Эти результаты представлены на рис. 3 (а) в виде карт статистических различий. Отчетливо видна преимущественная локализация половых различий в каудальных отделах коры мозга.

На рис. 3 (б) приведены карты, полученные при *post-hoc* анализе для двух вариантов контраста: “мужчины > женщины” и “женщины > мужчины”. Как видно, зоны значимого ($p_{\text{corr}} < 0.05$) контраста “мужчины > женщины” локализованы в задних отделах коры, что объясняется более высокими значениями у мужчин плотности дипольного тока в этих зонах. Напротив, зоны значимого ($p_{\text{corr}} < 0.05$) контраста “женщины > мужчины”, при котором более высокие значения плотности дипольного тока регистрируются у женщин, локализованы в передних отделах коры. Список структур, для которых обнаружены значимые различия, приведен в табл. 2. Представлен состав кластеров, размеры, их полушарная принадлежность, координаты их локального максимума, направленность половых различий и их статистическая достоверность. Как видно на рис. 3 (а), половые различия больше выражены в правом полушарии в затылочных, теменных и лобных областях, а в левом полушарии – в височной области. Значимых эффектов для фактора Время и для взаимодействия факторов Время и Пол не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сопоставление вновь поступившей зрительной информации с хранящейся в рабочей памяти играет важную роль в осуществлении

Таблица 2. ANOVA RM разностных карт дипольных источников (“несовпадающие ориентации > совпадающие ориентации”)**Table 2.** ANOVA RM of dipole source difference maps (“mismatching orientations > matching orientations”)

Структуры мозга, входящие в состав кластера	Полушарие	Объем кластера (воксели)	Координаты локального максимума			$P_{\text{FWE-corr}}$	$F_{1,26}$	Направление эффекта
			x	y	z			
Верхняя височная извилина, надкраевая извилина, центральная покрышечная область, постцентральная извилина	ЛП	2859	-69	-28	1	0.000	154.35	М > Ж
Теменная покрышечная область, planum temporale, средняя и нижняя затылочная извилина, средняя височная извилина	ПП	5755	53	-24	17	0.000	114.91	М > Ж
Средняя затылочная извилина, угловая извилина	ЛП	1095	-35	-94	15	0.000	52.94	М > Ж
Верхняя лобная извилина	ПП	80	15	62	31	0.001	46.10	Ж > М
Верхняя лобная извилина (задний сегмент)	ЛП	47	-9	0	79	0.013	32.50	Ж > М
Верхняя теменная доля	ЛП	17	-21	-52	73	0.024	29.30	М > Ж
Шпорная борозда, затылочный полюс	ПП	7	17	-92	5	0.025	29.16	М > Ж
Веретенообразная извилина	ПП	5	35	-40	-7	0.045	26.27	М > Ж

Обозначения: М – мужчины, Ж – женщины; ЛП – левое полушарие, ПП – правое полушарие. Объем кластера приведен в вокселях. Координаты локального максимума приведены для MNI-пространства. Notations: М – male, Ж – female; ЛП – left hemisphere, ПП – right hemisphere. Cluster volume is given in voxels. Coordinates of local maximum are given for MNI-space.

многих когнитивных функций. Эта операция позволяет обнаружить несоответствие зрительных характеристик реальной сцены с теми, которые хранятся в кратковременной памяти, обновить сведения об образе или сцене и, таким образом, получить и закрепить новые знания об окружающей среде. В проведенном нами исследовании установлено, что нейронные механизмы обнаружения различий между текущей и кратковременно удерживаемой в РП ориентациями у мужчин и у женщин различны.

Анализ показателей ВР и точности не обнаружил значимых половых различий. В обеих группах ВР при несопадении эталонной и тестовой ориентаций выше, чем при их совпадении, что соответствует литературным данным (Yin et al., 2011) и результатам нашего исследования (Михайлова и др., 2017). При отсутствии значимых половых различий, средние по группам значения ВР у мужчин меньше, а значения точности выше по сравнению с этими показателями у женщин, что по направленности соответствует статистически значимым различиям, полученным на большей выборке испытуемых (274 человека) в задаче зрительной РП с увеличенным объемом информации (Zilles et al., 2016).

Анализ ССП выявил половые различия в зрительной области коры, где локализованы нейронные структуры, ответственные за восприятие и анализ ориентаций. Они относились к раннему этапу переработки информации – временному окну компонента N150 – и проявлялись как взаимодействие Пол × Условие. Только в группе мужчин амплитуда N150 оказалась выше при несопадении по сравнению с совпадением. Аналогичный результат показан для амплитуды компонента N150 в височной коре правого полушария.

По данным ряда исследований, при выполнении задач зрительной РП процессы, разворачивающиеся в диапазоне N150, отражают не только восприятие зрительного сигнала, но и его удержание и извлечение из памяти (Pasternak, Greenlee, 2005; Postle, 2006; Agam, Sekuler, 2007). В настоящей работе мы не только подтвердили результат о значимости ранних процессов в зрительных областях коры для обнаружения изменения текущей ориентации относительно удерживаемой в памяти (Михайлова и др., 2019), но дополнили его сведениями о связи с полом. Можно думать, что преимущество мужчин в раннем детектировании несопадения текущей и удерживаемой в памяти ориентаций связано

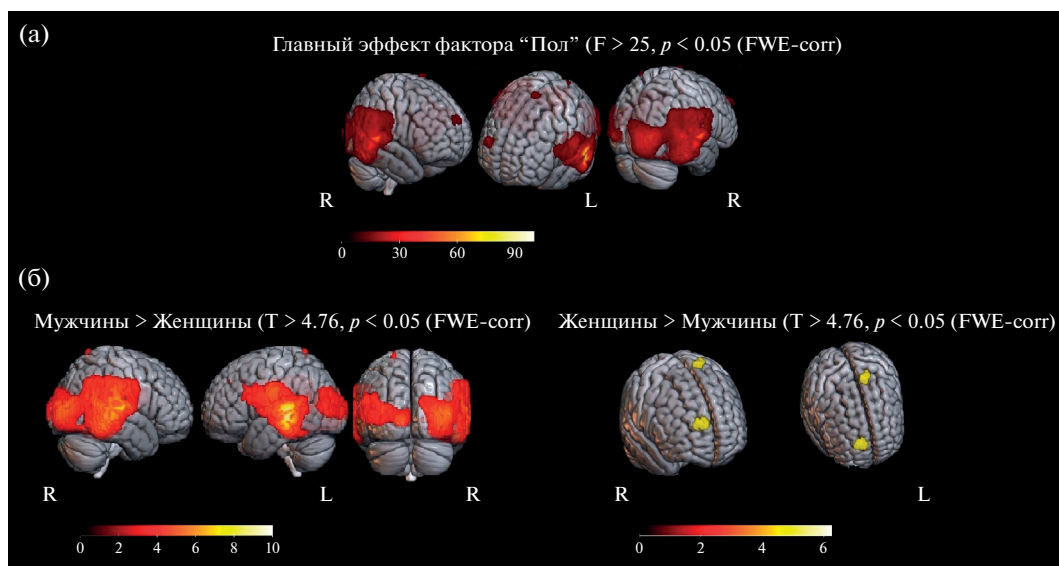


Рис. 3. Результаты дисперсионного анализа (RM ANOVA 2×2) разностных карт дипольных источников “несовпадающие ориентации > совпадающие ориентации” с факторами Пол и Время. На (а) приведен результат по основному эффекту фактора Пол, на (б) – результаты post-hoc анализа для контрастов “мужчины > женщины” и “женщины > мужчины”. Обозначения: R – правое полушарие, L – левое полушарие. Под картами приведена шкала значений F- и T-критерия для (а) и (б) соответственно.

Fig. 3. Results of analysis of variance (RM-ANOVA 2×2) of dipole source difference maps “mismatched orientations > matched orientations” with the factors “Gender” and “Time”. (a) shows the result for the main effect of the Gender factor, and (b) shows the results of the post-hoc analysis for the “male > female” and “female > male” contrasts. Notes: R – right hemisphere, L – left hemisphere. Below the maps, there is a scale of F- and T-criterion values for (a) and (b), respectively.

с особенностями восприятия этого вида зрительной информации. Как показано нами ранее, в задаче дискриминации ориентаций у мужчин по сравнению с женщинами выше амплитуда ранних компонентов ВП в проекционных областях, шире область локализации их дипольных источников, захватывающая затылочную, теменную и височные области коры (Крылова и др., 2015; Михайлова и др., 2015). Более высокая чувствительность зрительной коры мозга мужчин к ориентационным характеристикам подтверждается данными функциональной МРТ, зарегистрированной при выполнении задачи идентификации ориентаций линий (Gur et al., 2000).

Для амплитуды компонента P200 дисперсионный анализ выявил основной эффект пола. В затылочном и височном кластерах электродов амплитуда P200 была значимо выше в группе мужчин по сравнению с женщинами. Что касается функциональной роли компонента P200, то многие исследователи связывают увеличение P200 с реакцией на нецелевые стимулы (Lefebvre et al., 2005; Wang et al., 2008; Lenartowicz et al., 2010), в связи с чем компонент P200 интерпретируется как отраже-

ние процесса подавления нерелевантной информации (Philips, Takeda, 2009; Coenen, 2012). Так, например, в работе (Philips, Takeda, 2009) показано, что при выполнении задачи поиска целевого стимула (полоска определенной пространственной ориентации и цвета) в присутствии в зрительном поле дистракторов (полоски других ориентаций и цветов) амплитуда P200 зависит от числа характеристик, которые отличают дистрактор от значимого стимула. Именно за счет избирательного внимания к этим характеристикам осуществляется подавление незначимой информации и выбор кандидатов для последующего сопоставления с целевым стимулом. Важность событий в затылочной коре в интервале P200 для имплицитного обнаружения различий между стандартным и измененными иероглифами описана в работе (Zhang et al., 2020). Данные ряда исследований указывают на значимость P200 как показателя сопоставления информации от сенсорных входов с сохраненной в памяти информацией (Lefebvre et al., 2005; Freunberger et al., 2007).

В ряде работ компонент P200 рассматривается как возможный нейрофизиологический

маркер такого свойства РП, которое в англоязычной литературе обозначается как “сараcity”, что может соответствовать терминам “способность”, “вместимость”. Так, в работе (Lefebvre et al., 2005) характеристики Р200 ССП теменных областей коры зависели не только от совпадения/несовпадения текущих и ранее прослушанных цифр, но и от количества удерживаемых в памяти знаков. Аналогичные результаты представлены и в других работах (Philips, Takeda, 2009; Cepeda-Freyre et al., 2020).

Компонент Р200 связывают также со способностью эффективно управлять вниманием. Это убедительно показано в работе (Föcker et al., 2019), в которой при выполнении задачи разделения значимых и незначимых ориентационных решеток испытуемые, играющие в видеоигры, демонстрировали большую амплитуду компонента Р200 в центральной области коры по сравнению с неигроками. Авторы связывают это усиление Р200 с высоким уровнем контроля внимания и восприятия, являющимся результатом тренировок. Корреляции Р200 и внимания обсуждают и другие авторы. Например, в задаче обнаружения различий двух последовательных стимулов увеличение объема вводимой информации приводило к росту амплитуды Р200 в затылочных и височных областях, но без снижения производительности РП (Cepeda-Freyre et al., 2020). Предполагается, что отсутствие поведенческого ухудшения может быть результатом регулируемого сверху (Freunberger et al., 2007; Linnert et al., 2016) привлечения дополнительных ресурсов внимания для поддержания эффективности выполнения задачи РП, что и отражается в увеличении амплитуды Р200. Сходный эффект описан в работе (Vogel, Machizawa, 2004).

Таким образом, полученный в нашей работе результат о большей амплитуде Р200 в ССП каудальных областей коры у мужчин можно рассматривать как показатель более высокого уровня селективного внимания к ориентационным свойствам пространственной среды. Кроме того, больший по амплитуде компонент Р200 в каудальных областях коры у мужчин по сравнению с женщинами может быть проявлением гендерно-обусловленной специфики селективного внимания (Bianco et al., 2020).

Повышение амплитуды у мужчин по сравнению с женщинами обнаружено также для медленной позитивной волны, развиваю-

щейся в центральных отведениях; различия значимы в интервале от 400 до 500 мс.

Позитивное отклонение в центрально-теменных областях с пиковой латентностью около 300 мс и позже — один из наиболее частых феноменов, регистрируемых в широком спектре когнитивных задач и обозначаемый традиционно как Р300 (Picton, 1992). Амплитуда Р300 переменна и может быть максимальной в диапазоне от 200–250 мс до 800 мс. Согласно литературе, семейство Р300 включает в себя три накладывающихся друг на друга позитивных отклонения: Р3а с пиком около 250 мс, Р3б с пиком около 350 мс и позитивная медленная волна. Все они в равной степени зависят от вероятности появления стимула, но по-разному чувствительны к характеристикам релевантного стимула и имеют разную связь с вниманием (Picton, 1992). Одним из важных факторов, влияющим на латентность пика и длительность волны, считается трудность задания (Picton, 1992; Bledowski et al., 2006; Rawdon et al., 2013), которая модулируется, например, числом стимулов или набором значимых характеристик релевантного сигнала.

В литературе представлены немногочисленные и разноречивые сведения о половых различиях Р300. Так, более высокая амплитуда Р300 (Р3б) в левой центрально-теменной области у мужчин по сравнению с женщинами описана в “oddball”-парадигме с геометрическими фигурами (Maciejewska, Drzazga, 2019). Сходные данные представлены в (Vaqueiro et al., 2004). Другие авторы, напротив, сообщают о более высокой амплитуде Р300 у женщин (Deldin et al., 1994; Steffensen et al., 2008). Причины неоднозначности представленных в литературе данных о половых различиях Р300 обсуждаются в работе (Maciejewska, Drzazga, 2019).

Что касается зрительной РП, то Р300 считается важным индикатором кодирования и извлечения информации из памяти. В этом отношении показательна работа (Bledowski et al., 2006), в которой авторы, исследуя хронометрию извлечения информации из памяти, обнаружили, что при более сложном задании отставленного сопоставления в интервале компонента Р3б можно выделить два временных промежутка, которые отличаются внутримозговыми источниками. При этом более поздний подкомпонент в большей степени связан с операциями поиска информации в памяти, особенно в сложных задачах,

которые не могут быть решены на основании обнаружения простого сходства. В исследованиях с категоризацией объектов авторы обращают внимание на позднее (после 400 мс) позитивное отклонение в центрально-теменных отведениях. Его связывают с операцией сравнения объекта с другими представителями категории, хранящимися в памяти, и считают индексом доступа к хранилищу (Morrison et al., 2015; Rabi et al., 2018).

Для понимания нашего результата о более высокой амплитуде позитивности 400–500 мс в группе мужчин по сравнению с женщинами также важны сведения о положительной связи P300 с оценками “общих когнитивных способностей” по Векслеру (Gevins, Smith, 2000), а также с индивидуальными оценками “объема памяти”, как общего когнитивного ресурса, не зависящего от материала (Nittono et al., 1999). Люди с большей емкостью РП, как правило, демонстрируют большую амплитуду P300 при кодировании информации. Исходя из изложенного выше, можно предположить, что известное для мужского пола преимущество в выполнении зрительно-пространственных задач, в том числе задач РП, может проявляться как усиление позитивности в диапазоне P300, необязательно связанное с непосредственной деятельностью, а отражающее “способность” к выполнению этого класса задач. В основе таких более широких возможностей РП у мужчин может лежать гендерно-зависимая специфичность нейросетей РП (Hill et al., 2014; Alarcón et al., 2014; Zilles et al., 2016).

Половые различия нейронных механизмов детектирования изменения текущей ориентации относительно удерживаемой в памяти были обнаружены при анализе карт распределенной дипольной активности. Картирование проводили по показателю разницы между условиями несовпадения и совпадения эталонной и тестовой ориентаций, то есть, по выраженности реакции на ориентацию, отличающуюся от удерживаемой в памяти. Различия между мужчинами и женщинами по этому показателю обнаружены в обширной зоне, включающей затылочную, теменную и височную области билатерально, и более ограничено – в лобной коре, а именно в верхней лобной извилине. При этом контрасты “мужчины > женщины” значимы для дипольной активности структур каудальных областей, а контрасты “женщины > мужчины” – для дипольной активности префронтальной коры.

Полученные результаты сопоставимы с данными функциональной МРТ – исследований половых различий зрительной РП. Преобладание затылочной активации у мужчин описано в работе (Tschernegg et al., 2017): у мужчин по сравнению с женщинами выше активность в области шпорной борозды и латеральной затылочной коры левого полушария. Наиболее часто описываемый в литературе результат – это больший уровень метаболического сигнала в нижнетеменной коре и области предклинья у мужчин по сравнению с женщинами (Todd, Marois, 2005; Zilles et al., 2016). Уровень активности этих областей значимо коррелирует с успешностью выполнения зрительно-пространственных задач (Zilles et al., 2016). Напротив, для женщин в этих задачах характерен более высокий уровень активности префронтальных отделов (Hill et al., 2014; Zilles et al., 2016). В работе Хилл с соавт. (Hill et al., 2014) на основании метаанализа данных выделены связанные с полом особенности активации нейросети рабочей памяти, в целом единой для обоих полов, но с преобладанием активации префронтальных и лимбических структур у женщин и каудальных отделов, преимущественно теменной коры, у мужчин. Важно, что такая гендерно-зависимая специфичность паттерна корковой активации воспроизводится при выполнении заданий с привлечением и зрительно-пространственной, и вербальной РП, что говорит о ее относительной независимости от модальности стимулов (Zilles et al., 2016). Такая устойчивость половых различий нейросетей РП подтверждается гендерной специфичностью нейросетей покоя (Allen et al., 2011; Clemens et al., 2017; de Lacy et al., 2019). В частности, у мужчин по сравнению с женщинами функциональная связанность выше в теменно-затылочных областях, а у женщин – в лобных и височных, а также в мозжечке (Allen et al., 2011; Filippi et al., 2013; Clemens et al., 2017). Возможно, что более высокая коннективность в структурах дорсального и вентрального зрительных путей у мужчин по сравнению с женщинами может лежать в основе большей производительности выполнения мужчинами зрительно-пространственных задач (Miller, Halpern, 2014).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе с использованием “n-back”-модели анализировали временные и топографиче-

ские проявления гендерной специфичности функциональной организации РП на ориентации. Показано, что нейронные механизмы обнаружения различий между текущей и удерживаемой в РП ориентациями у мужчин и у женщин различны. Только у мужчин в зрительных областях коры регистрируется увеличение компонента N150 при несовпадении текущей и удерживаемой в памяти ориентаций, что является нейрофизиологическим маркером раннего обнаружения изменений.

Важным представляется результат более высокой амплитуды компонента P200 в каудальных областях и увеличения позитивного отклонения 400–500 мс в центральных, которые не зависят от условия совпадения/несовпадения. С учетом литературных сведений, можно думать, что у мужчин обработка ориентационных характеристик зрительной среды происходит при большем уровне избирательного внимания и с привлечением больших ресурсов РП по сравнению с женщинами. По результатам многомерного анализа дипольной активности, у мужчин в детектирование различий текущей и удерживаемой в РП ориентаций преимущественно вовлечены затылочные, височные и теменные области коры, тогда как женщины демонстрируют большее участие фронтальных отделов. Полученные данные указывают на важность пола как фактора, влияющего на нейросетевую организацию переработки зрительно-пространственной информации.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана средствами государственного бюджета по государственному заданию Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 годы. Электрофизиологические исследования выполнены на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием для функционального картирования мозга на базе ИВНД и НФ РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Крылова М.А., Изьюров И.В., Герасименко Н.Ю., Чаянов Н.В., Михайлова Е.С.* Моделирование источников компонентов зрительных вызванных потенциалов человека в задаче определения ориентации отрезков линий. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2015. 65(6): 685–698.
- Михайлова Е.С., Герасименко Н.Ю., Кушнир А.Б.* Психофизические и нейрофизиологические характеристики оценки наклонных ориентаций у мужчин и женщин. Сенсорные системы. 2020. 34(4): 283–298.
- Михайлова Е.С., Герасименко Н.Ю., Славуцкая А.В.* Сенсорные механизмы ранней дискриминации ориентаций в модели зрительной рабочей памяти. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69(5): 577–589.
- Михайлова Е.С., Герасименко Н.Ю., Славуцкая А.В., Крылова М.А., Изьюров И.В.* Временные и топографические характеристики вызванных потенциалов в ситуации конфликта двух последовательных зрительных стимулов в задаче на зрительную память. Физиология человека. 2017. 43(3): 13–24.
- Михайлова Е.С., Герасименко Н.Ю., Крылова М.А., Изьюров И.В., Славуцкая А.В.* Механизмы ориентационной чувствительности зрительной системы человека. Сообщение II. Корковые механизмы ранних этапов переработки информации об ориентации линий. Физиология человека. 2015. 41(3): 5–18.
- Славуцкая А.В., Герасименко Н.Ю., Михайлова Е.С.* Механизмы ориентационной чувствительности зрительной системы человека. Сообщение I. Поведенческие характеристики ориентационной чувствительности. Влияние характера задачи, экспериментальных условий и пола. Физиология человека. 2014. 40(6): 88–97.
- Agam Y., Sekuler R.* Interactions between working memory and visual perception: an ERP/EEG study. Neuroimage. 2007. 36(3): 933–942.
- Alarcón G., Cservenka A., Fair D.A., Nagel B.J.* Sex differences in the neural substrates of spatial working memory during adolescence are not mediated by endogenous testosterone. Brain Res. 2014. 1593: 40–54.
- Allen E.A., Erhardt E.B., Damaraju E., Gruner W., Segall J.M., Silva R.F., Havlicek M., Rachakonda S., Fries J., Kalyanam R., Michael A.M., Caprihan A., Turner J.A., Eichele T., Adelsheim S., Bryan A.D., Bustillo J., Clark V.P., Feldstein Ewing S.W., Filbey F., Ford C.C., Hutchison K., Jung R.E., Kiehl K.A., Koditwakkhu P., Komesu Y.M., Mayer A.R., Pearlson G.D., Phillips J.P., Sadek J.R., Stevens M., Teuscher U., Thoma R.J., Calhoun V.D.* A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. Front. Syst. Neurosci. 2011. 5: 2.
- Bianco V., Berchicci M., Quinzi F., Perri R.L., Spinelli D., Di Russo F.* Females are more proactive, males are more reactive: neural basis of the gender-related speed/accuracy trade-off in visuo-motor tasks. Brain Struct. Funct. 2020. 225(1): 187–201.
- Bledowski C., Cohen Kadosh K., Wibral M., Rahm B., Bittner R.A., Hoechstetter K., Scherg M., Maurer K., Goebel R., Linden D.E.J.* Mental chronometry of working memory retrieval: a combined functional magnetic resonance imaging and event-related

- potentials approach. *J. Neurosci.* 2006. 26(3): 821–829.
- Cahill L.* Fundamental sex difference in human brain architecture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014. 111(2): 577–578.
- Cahill L.* Why sex matters for neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. 7(6): 477–484.
- Cepeda-Freyre H.A., Garcia-Aguilar G., Eguibar J.R., Cortes C.* Brain processing of complex geometric forms in a visual memory task increases P2 amplitude. *Brain Sci.* 2020. 10(2): 114.
- Chen C.C., Kuo J.C., Wang W.J.* Distinguishing the visual working memory training and practice effects by the effective connectivity during n-back tasks: a DCM of ERP study. *Front. Behav. Neurosci.* 2019. 13: 84.
- Christie G.J., Cook C.M., Ward B.J., Tata M.S., Sutherland J., Sutherland R.J., Saucier D.M.* Mental rotational ability is correlated with spatial but not verbal working memory performance and P300 amplitude in males. *PLoS One.* 2013. 8(2): e57390.
- Clemens B., Junger J., Pauly K., Neulen J., Neuschaefer-Rube C., Frölich D., Mingoia G., Derntl B., Habel U.* Male-to-female gender dysphoria: Gender-specific differences in resting-state networks. *Brain Behav.* 2017. 7(5): e00691.
- Coenen A.* Modelling of auditory evoked potentials of human sleep-wake states. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 2012. 85(1): 37–40.
- de Lacy N., McCauley E., Kutz J.N., Calhoun V.D.* Multilevel mapping of sexual dimorphism in intrinsic functional brain networks. *Front. Neurosci.* 2019. 13: 332.
- Deldin P.J., Duncan C.C., Miller G.A.* Season, gender, and P300. *Biol. Psychol.* 1994. 39 (1): 15–28.
- Ester E.F., Serences J.T., Awh E.* Spatially global representations in human primary visual cortex during working memory maintenance. *J. Neurosci.* 2009. 29(48): 15258–15265.
- Filippi M., Valsasina P., Misci P., Falini A., Comi G., Rocca M.A.* The organization of intrinsic brain activity differs between genders: a resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects. *Hum. Brain Mapp.* 2013. 34(6): 1330–1343.
- Föcker J., Mortazavi M., Khoe W., Hillyard S.A., Bavelier D.* Neural correlates of enhanced visual attentional control in action video game players: An event-related potential study. *J. Cogn. Neurosci.* 2019. 31(3): 377–389.
- Freunberger R., Klimesch W., Doppelmayr M., Höller Y.* Visual P2 component is related to theta phase-locking. *Neurosci. Lett.* 2007. 426(3): 181–186.
- Galea L.A., Kimura D.* Sex differences in route-learning. *Pers. Individ. Dif.* 1993. 14(1): 53–65.
- Gevins A., Smith M.E.* Neurophysiological measures of working memory and individual differences in cognitive ability and cognitive style. *Cereb. Cortex* 2000. 10(9): 829–839.
- Gur R.C., Alsop D., Glahn D., Petty R., Swanson C.L., Maldjian J.A., Turetsky B.I., Detre J.A., Gee J., Gur R.E.* An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang.* 2000. 74(2): 157–170.
- Harrison S.A., Tong F.* Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature.* 2009. 458(7238): 632–635.
- Hill A.C., Laird A.R., Robinson J.L.* Gender differences in working memory networks: a BrainMap meta-analysis. *Biol. Psychol.* 2014. 102: 18–29.
- Ingathalikar M., Smith A., Parker D., Satterthwaite T.D., Elliott M.A., Ruparel K., Hakonarson H., Gur R.E., Gur R.C., Verma R.* Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014. 111(2): 823–828.
- Lefebvre C.D., Marchand Y., Eskes G.A., Connolly J.F.* Assessment of working memory abilities using an event-related brain potential (ERP)-compatible digit span backward task. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2005. 116(7): 1665–1680.
- Lejbak L., Crossley M., Vrbancic M.* A male advantage for spatial and object but not verbal working memory using the n-back task. *Brain Cogn.* 2011. 76: 191–196.
- Lenartowicz A., Escobedo-Quiroz R., Cohen J.D.* Updating of context in working memory: an event-related potential study. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2010. 10(2): 298–315.
- Linnert S., Reid V., Westermann G.* ERP correlates of two separate top-down mechanisms in visual categorization. *Int. J. Psychophysiol.* 2016. 108: 83.
- Maciejewska K., Drzazga Z.* Differences in spatio-temporal distribution of the visual P3b event-related potential between young men and women. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2019. 79: 25–38.
- Miller D.I., Halpern D.F.* The new science of cognitive sex differences. *Trends Cogn. Sci.* 2014. 18(1): 37–45.
- Moffat S.D., Hampson E., Hatzipantelis M.* Navigation in a “virtual” maze: Sex differences and correlation with psychometric measures of spatial ability in humans. *Evol. Hum. Behav.* 1998. 19(2): 73–87.
- Morrison R.G., Reber P.J., Bharani K.L., Paller K.A.* Dissociation of category-learning systems via brain potentials. *Front. Hum. Neurosci.* 2015. 9.
- Nittono H., Nageishi Y., Nakajima Y., Ullsperger P.* Event-related potential correlates of individual differences in working memory capacity. *Psychophysiology* 1999. 36(6): 745–754.
- Pasternak T., Greenlee M.W.* Working memory in primate sensory systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. 6(2): 97–107.
- Philips S., Takeda Y.* An EEG/ERP study of efficient versus inefficient visual search. *Proceedings of the Annual Meeting of the Cognitive Science Society.* 2009. 31.

- Picton T.W.* The P300 wave of the human event-related potential. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 1992. 9(4): 456–479.
- Postle B.R.* Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience.* 2006. 139(1): 23–38.
- Rabi R., Joannisse M.F., Zhu T., Minda J.P.* Cognitive changes in conjunctive rule-based category learning: An ERP approach. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2018. 18(5): 1034–1048.
- Rawdon C., Murphy J., Blanchard M.M., Kelleher I., Clarke M.C., Kavanagh F., Cannon M., Roche R.A.P.* Reduced P300 amplitude during retrieval on a spatial working memory task in a community sample of adolescents who report psychotic symptoms. *BMC Psychiatry.* 2013. 13: 125.
- Shaqiri A., Roinishvili M., Grzechkowski L., Chkonia E., Pilz K., Mohr C., Brand A., Kunchulia M., Herzog M.H.* Sex-related differences in vision are heterogeneous. *Sci. Rep.* 2018. 8(1): 7521.
- Steffensen S.C., Ohran A.J., Shipp D.N., Hales K., Stobbs S.H., Fleming D.E.* Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision Res.* 2008. 48(7): 917–925.
- Todd J.J., Marois R.* Posterior parietal cortex activity predicts individual differences in visual short-term memory capacity. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2005. 5(2): 144–155.
- Tschernegg M., Neuper C., Schmidt R., Wood G., Kronbichler M., Fazekas F., Enzinger C., Koini M.* fMRI to probe sex-related differences in brain function with multitasking. *PLoS One.* 2017. 12(7): e0181554.
- Vaquero E., Cardoso M.J., Vázquez M., Gómez C.M.* Gender differences in event-related potentials during visual-spatial attention. *Int. J. Neurosci.* 2004. 114(4): 541–557.
- Vogel E.K., Machizawa M.G.* Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature.* 2004. 428(6984): 748–751.
- Voyer D., Voyer S., Bryden M.P.* Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychol. Bull.* 1995. 117(2): 250–270.
- Voyer D., Voyer S.D., Saint-Aubin J.* Sex differences in visual-spatial working memory: A meta-analysis. *Psychon. Bull. Rev.* 2017. 24(2): 307–334.
- Wang A.L., Mouraux A., Liang M., Iannetti G.D.* The enhancement of the N1 wave elicited by sensory stimuli presented at very short inter-stimulus intervals is a general feature across sensory systems. *PLoS ONE.* 2008. 3(12): e3929.
- Yin J., Gao Z., Jin X., Ye L., Shen M., Shui R.* Tracking the mismatch information in visual short term memory: an event-related potential study. *Neurosci. Lett.* 2011. 491(1): 26–30.
- Zhang X., Yang S., Jiang M.* Rapid implicit extraction of abstract orthographic patterns of Chinese characters during reading. *PLoS One* 2020. 15(2): e0229590–e0229590.
- Zilles D., Lewandowski M., Vieker H., Henseler I., Diekhof E., Melcher T., Keil M., Gruber O.* Gender differences in verbal and visuospatial working memory performance and networks. *Neuropsychobiology.* 2016. 73(1): 52–6.

GENDER DIFFERENCES IN WORKING MEMORY ON SIMPLE VISUAL CHARACTERISTICS. ANALYSIS OF EVENT-RESPONSE POTENTIALS IN THE SPACE OF SENSORS AND DIPOLE SOURCES

E. S. Mikhailova^{a, #}, L. A. Mayorova^{a, b}, N. Yu. Gerasimenko^a, A. B. Kushnir^a, and K. A. Saltykov^a

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

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

[#]*e-mail: mikhailovaes@gmail.com*

Thirty eight subjects (19 men and 19 women) performed the “n-back” working memory (WM) on orientations. It was discovered that men and women have different brain processes for detecting changes between present and retained orientations. According to an examination of event-related potentials, only men had a higher N150 in the visual cortex, which is thought to be a marker of early detection of these differences. Men also had a larger amplitude of the P200 component in the occipital and right temporal areas, as well as a greater positive deflection in the 400–500 ms time window in the central region. According to dipole modeling data, the caudal cortices are more involved in detecting changes between present and retained orientations in men, whereas the prefrontal regions are more active in women. The findings revealed that the neural network organization of visual-spatial information processing is influenced by gender.

Keywords: human, vision, gender, visual working memory, event-related potentials, mapping, dipole analysis

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

УДК 612.821.6

**ВКЛАД ТРАНСГЛУТАМИНАЗЫ В ИНДУКЦИЮ И ПОДДЕРЖАНИЕ
ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ
В НЕЙРОНАХ ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ**© 2022 г. А. Б. Зюзина¹, *, П. М. Балабан¹¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 11.03.2022 г.

После доработки 31.03.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Ранее было показано, что для успешного формирования долговременной потенциации у наземной улитки *Helix lucorum* необходим нейромедиатор серотонин. В последнее время в литературе накапливается все больше данных о важной роли серотонина не только как агента, действующего через синаптические рецепторы, но также посредством ковалентного присоединения к своим белковым мишеням внутри клетки путем серотонилирования. Ферментом, обеспечивающим данную модификацию, является трансглутаминаза типа II (трансглутаминаза). В целом на сегодняшний день не сообщалось об исследованиях, направленных на выяснение роли трансглутаминаз в серотонин-зависимой пластичности. В текущем исследовании мы впервые изучили влияние блокады трансглутаминазы с помощью ингибитора монодансилкадаверина на формирование долговременной потенциации синаптических ответов в идентифицированных премоторных (командных) нейронах оборонительного поведения виноградной улитки. Мы показали, что применение ингибитора трансглутаминазы монодансилкадаверина нарушает позднюю фазу долговременной потенциации амплитуды синаптического ответа, вызванной пятикратной тетанизацией сенсорного нерва (второго кожного или интестинального), совмещенной с аппликацией серотонина на *in vitro*-препарате изолированной центральной нервной системы. Мы также обнаружили, что аппликация монодансилкадаверина сама по себе не влияет на синаптическую передачу в премоторных нейронах. Полученные результаты позволяют предположить, что для поддержания индуцированной серотонином поздней фазы долговременной потенциации синаптических ответов в премоторных (командных) нейронах оборонительного поведения виноградной улитки требуется опосредованное трансглутаминазой серотонилирование.

Ключевые слова: серотонин, синаптическая пластичность, долговременная потенция, трансглутаминаза, монодансилкадаверин, виноградная улитка

DOI: 10.31857/S0044467722060120

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, серотонин играет решающую роль в формировании и поддержании долговременной синаптической пластичности и долговременной памяти у моллюсков (Kandel, Schwartz, 1982; Balaban et al., 1987; Balaban, Bravarenko, 1993; Balaban, 2002; Alberini, Kandel, 2014; Balaban et al., 2016; Deryabina et al., 2018, Zuzina et al., 2019), однако молекулярный механизм его действия остается неясным. В по-

следнее время в литературе накапливается все больше данных о важной роли серотонина не только как агента, действующего через синаптические рецепторы, но также посредством ковалентного присоединения к глутамину в составе своих белковых мишеней внутри клетки путем серотонилирования (Berger et al., 2009; Paulmann et al., 2009; Walther et al., 2011; Muma, Mi, 2015). Ферментом, обеспечивающим серотонилирование, является трансглутаминаза типа II (ТГ). ТГ — широко распространенный эволюционно кон-

сервативный фермент, присутствующий как в прокариотических, так и в эукариотических организмах. К настоящему времени ТГ идентифицированы у широкого круга беспозвоночных животных (Singer et al., 1992; Sugino et al., 2002; Fagutao et al., 2012; Shibata, Kawabata, 2018; Junkunlo et al., 2019; Sirikharin et al., 2019; Junkunlo et al., 2020; Zhu et al., 2021). Анализ нервной ткани *амплизии in vitro* показал наличие ТГ в гигантском холинергическом нейроне R2 абдоминального ганглия (Ambron, Kremzner, 1982; Facchiano et al., 2010). Несмотря на то, что ТГ широко представлена в мире беспозвоночных животных, ее исследования у наземных улиток проведены не были и ее физиологическая роль неясна.

Было показано, что ТГ участвует в различных клеточных процессах, таких как дифференцировка (Ivashkin et al., 2015, 2019; Farrelly et al., 2019), гибель клеток, воспаление, миграция клеток и заживление ран (Piacentini et al., 2014), в агрегации тромбоцитов и секреции инсулина (Walther et al., 2003; Dale, 2005; Paulmann et al., 2009), в реорганизации дендритных шипиков в нейронах (Muma, Mi, 2015), а нарушение функций ТГ ведет к различным заболеваниям (Facchiano et al., 2006), при этом количество исследований роли ТГ в механизмах синаптической пластичности беспозвоночных незначительно.

О том, что серотонин с помощью ТГ способен связываться с белками, сообщалось неоднократно (Lin et al., 2014; Penumatsa et al., 2014; Hummerich et al., 2015; Muma, Mi, 2015; Ivashkin et al., 2015; Wang et al., 2016; Ivashkin et al., 2019). Недавно было показано, что серотонин служит субстратом для опосредованного ТГ трансаминирования ядерных белков гистонов у эмбрионов как позвоночных, так и беспозвоночных животных (Ivashkin et al., 2019). Примерно в то же время, основываясь на предыдущих наблюдениях (Ballestar et al., 1996), предполагающих, что ТГ модифицируют гистоны, Farrelly с соавт. (Farrelly et al., 2019) описали гистоны как мишени серотонилирования, где серотонилирование гистонов выступало в роли нового эпигенетического регуляторного механизма, способствовавшего потенциации транскрипции (Anastas, Shi, 2019; Fu, Zhang, 2019; Zhao et al., 2019; Zlotorynski, 2019).

В целом на сегодняшний день не сообщалось об исследованиях, направленных на выяснение роли ТГ в серотонин-зависимой

пластичности. В текущем исследовании мы впервые изучили влияние блокады трансглутаминазы с помощью ингибитора монодансилкадаверина на формирование долговременной потенциации синаптических ответов в премоторных (командных) нейронах оборонительного поведения виноградной улитки. Мы показали, что применение ингибитора трансглутаминазы монодансилкадаверина нарушает позднюю фазу долговременной потенциации, вызванной пятикратной тетанизацией сенсорного нерва (второго кожного или интестинального), совмещенной с аппликацией серотонина. Мы также обнаружили, что аппликация монодансилкадаверина сама по себе не влияет на синаптическую передачу в премоторных нейронах. Полученные результаты позволяют предположить, что для поддержания индуцированной серотонином поздней фазы долговременной потенциации в премоторных (командных) нейронах оборонительного поведения виноградной улитки требуется опосредованное трансглутаминазой серотонилирование.

МЕТОДИКА

Эксперименты были проведены на улитках *Helix lucorum taurica* L. массой 20–30 г. За 1–2 нед до эксперимента улиток помещали во влажную среду, где они находились в активном состоянии. Протокол экспериментов утвержден Этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Электрофизиологические эксперименты проводили на изолированной ЦНС улиток. Препарирование и идентификацию нейронов осуществляли по стандартной методике (Malyshev, Balaban, 2002). Перед началом препарирования производили инъекцию холодного изотонического раствора $MgCl_2$ для обездвиживания и обезболивания животного. Изолированную ЦНС помещали в физиологический раствор Рингера (мМ): 100 NaCl, 4 KCl, 7 CaCl₂, 5 MgCl₂, 10 Trizma, pH 7.6.

Внутриклеточную регистрацию активности премоторных (командных) интернейронов париетальных ганглиев (Pa3 и Pa2) проводили при помощи острых стеклянных микроэлектродов, заполненных ацетатом калия (2 М), с сопротивлением 20–30 МОм. Регистрировали возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП), вызванные электрической стимуляцией второго pedalного

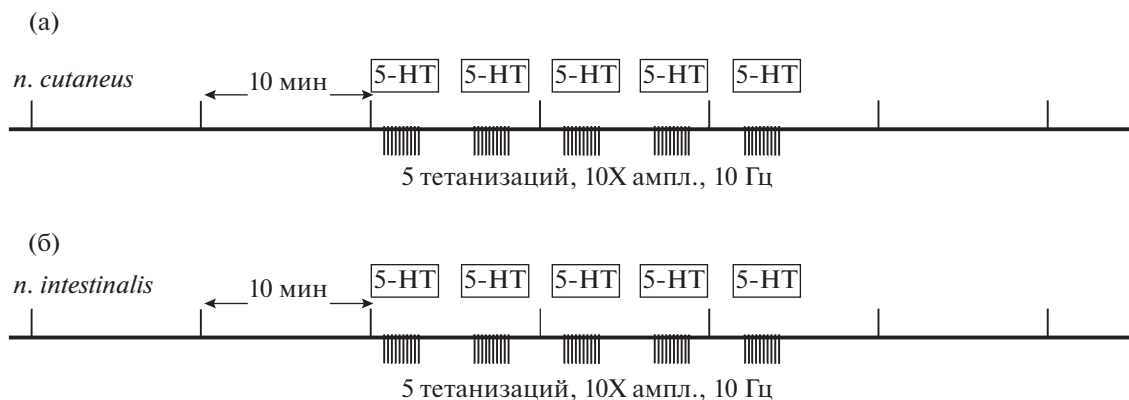


Рис. 1. Протокол эксперимента. Потенциация вызывалась тетанизацией того же нерва ((а) – второго кожного, (б) – интестинального) с 10-кратным увеличением амплитуды. Совместно с тетанизацией применяли 10^{-5} М-серотонин (расчетная концентрация в омывающем ЦНС растворе).

Fig. 1. Experiment protocol. Potentiation was caused by tetanization of the same nerve ((a) – *n. cutaneus*, (б) – *n. intestinalis*) with a 10-fold increase in amplitude. Together with tetanization, 10^{-5} M serotonin was used (calculated concentration in the solution washing the CNS).

кожного или интестинального нерва. В каждом эксперименте амплитуду стимула подбирали таким образом, чтобы стимуляция вызывала не потенциалы действия, а ВПСП амплитудой 6–15 мВ.

В начале записи проводили 5 тестовых стимуляций второго кожного или интестинального нерва с интервалом между стимулами 10 мин, затем осуществляли тетанизацию второго кожного или интестинального нерва (пачка стимулов частотой 10 Гц, длительность пачки 10 с, 10-кратное увеличение амплитуды тестового стимула). Всего тетанизацию осуществляли 5 раз с интервалом 5 мин. Перед каждой тетанизацией в экспериментальную ванночку добавляли серотонин (финальная концентрация 10^{-5} М), который отмывали через 2 мин после тетанизации. После пятой тетанизации продолжали тестирующую стимуляцию второго кожного или интестинального нерва с исходной амплитудой стимула каждые 10 мин в течение, по крайней мере, 4 часов.

Первые 40 мин записи перфузионная система находилась в замкнутом режиме вплоть до момента первой тетанизации. В сериях экспериментов с ингибитором ТГ в этот временной период в экспериментальной ванночке находился монодансилкадаверин (МДК, является конкурентным субстратом первичных аминов) в концентрации 25 мкМ (низкая концентрация вещества была выбрана исходя из литературных данных, чтобы из-

бежать побочных эффектов ингибитора на возбудимость мембраны, при этом данной концентрации достаточно, чтобы обеспечить ингибирование активности трансглутаминазы на 50–70% (Facchiano et al., 2010)). Мы применяли протокол гомосинаптической потенциации с тестовой стимуляцией по второму кожному нерву и тетанизацией того же второго кожного нерва или тестовой стимуляцией по интестинальному нерву и тетанизацией интестинального нерва совместно с аппликацией серотонина (рис. 1). После первой тетанизации (и первой аппликации серотонина) производился интенсивный “отмыв” препарата, который полностью удалял МДК из ванночки. После последней тетанизации система перфузии переводилась в разомкнутое состояние (отмыв), при этом скорость протока составляла 0.2 мл/мин при объеме ванночки 3 мл. В контрольных экспериментах без тетанизации и аппликации серотонина проток переводили в разомкнутое состояние в тот же момент времени.

Достоверность изменений амплитуды синаптических потенциалов оценивали по статистическому критерию Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для изучения влияния ингибирования ТГ на потенциацию были проведены эксперименты на идентифицированных нейронах виноградной улитки, обработанных мембранопроницаемым ингибитором МДК. В пер-

вой серии экспериментов тестовая стимуляция и тетанизация проводились по второму кожному нерву. Тестовая стимуляция без тетанизации вызывала постепенное уменьшение амплитуды ВПСП в командных нейронах (привыкание) (рис. 2 (а), незаполненные квадратики, группа Контроль, $n = 9$). Мы проверили возможные эффекты МДК на амплитуду ВПСП без тетанизации (группа МДК + Контроль, $n = 10$) (рис. 2 (а), незаполненные треугольники). Достоверных отличий между амплитудой ответов в группах Контроль и МДК + Контроль обнаружено не было. Пятикратная тетанизирующая стимуляция, совмещенная с аппликацией серотонина, вызывала выраженный рост амплитуд ВПСП (рис. 2 (б), заполненные квадратики, группа $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$, $n = 10$). Так, через 2 ч после последней тетанизации и аппликации серотонина амплитуда ВПСП в группе $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ составляла $138.1 \pm 17.1\%$ от исходной (рис. 2 (б)), в то время как в группе Контроль (рис. 2 (а)) эффект ослабления ответа приводил к тому, что в той же временной точке амплитуда ВПСП составляла $63.1 \pm 5.4\%$, ($p < 0.0001$). Через 4 ч после тетанизации амплитуда ВПСП тетанизированных входов также достоверно превышала амплитуды ответов в группе Контроль (группа $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет}) - 150.0 \pm 23.6\%$ (рис. 2 (б)); группа Контроль $31.6 \pm 5.8\%$ (рис. 2 (а)), $p < 0.0001$). Аппликация МДК в течение 40 минут до тетанизации + аппликации серотонина не влияла на амплитуду ВПСП в первые два часа после выработки долговременной потенциации (наблюдаемые различия между группами $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ и МДК + $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ в первый час эксперимента носили недостоверный характер). Так, через 2 ч после последней тетанизации + серотонин амплитуда ВПСП в группе МДК + $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ составляла $119.1 \pm 8.8\%$ ($n = 9$) и достоверно не отличалась ($p > 0.05$) от амплитуд ВПСП в группе $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ ($138.1 \pm 17.1\%$) (рис. 2 (б), заполненные треугольники). Однако, начиная с временной отметки 2 часа после последней тетанизации + аппликации серотонина в группе МДК + $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ происходило постепенное снижение амплитуды ВПСП — амплитуды ВПСП данной группы достоверно отличались от амплитуды ответов контрольной группы $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$, при этом через 4 ч после последней тетанизации + серотонин амплитуда ВПСП в группе МДК + $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ составляла $74.5 \pm 4.5\%$, тогда как в $5 \times$

$\times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ -группе $150.0 \pm 23.6\%$ ($p < 0.0005$) (рис. 2 (б)).

Во второй серии экспериментов использовался гомосинаптический протокол фасилитации, в котором тестовая стимуляция и тетанизация осуществлялись по интестинальному нерву. Результаты оказались сходными с эффектом МДК на амплитуду ВПСП в премоторных (командных) гигантских нейронах париетальных ганглиев виноградной улитки, вызванных стимуляцией по второму кожному нерву. В экспериментах без тетанизации амплитуда ВПСП постепенно снижалась (рис. 2 (в), незаполненные кружки, группа Контроль, $n = 9$), МДК не оказывал влияние на базовую синаптическую передачу (рис. 2 (в), незаполненные ромбики, группа МДК + Контроль, $n = 11$). Достоверных отличий между амплитудой ответов в группах Контроль и МДК + Контроль обнаружено не было. Пятикратная тетанизирующая стимуляция, совмещенная с аппликацией серотонина, вызывала выраженный рост амплитуд ВПСП (рис. 2 (г), заполненные кружки, группа $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$, $n = 11$). Так, через 2 ч после последней тетанизации и аппликации серотонина амплитуда ВПСП в группе $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ (рис. 2 (г)) составляла $139.7 \pm 14.4\%$ от исходной, в то время как в группе Контроль (рис. 2 (в)) эффект ослабления ответа приводил к тому, что в той же временной точке амплитуда ВПСП составляла $56.1 \pm 12.1\%$, ($p < 0.0001$). Через 4 ч после тетанизации амплитуда ВПСП тетанизированных входов также достоверно превышала амплитуды ответов в группе Контроль (группа $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет}) - 124.5 \pm 9.8\%$ (рис. 2 (г)); группа Контроль $36.8 \pm 10.6\%$ (рис. 2 (в)), $p < 0.0001$). Аппликация МДК в течение 40 минут до тетанизации + серотонин не блокировала начальную фазу долговременной потенциации, однако через 2 часа после последней тетанизации + аппликации серотонина в группе МДК + $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ (рис. 2 (г)), заполненные ромбики) амплитуда ВПСП постепенно уменьшалась и при этом через 4 ч после последней тетанизации + серотонин между данными группами наблюдалось достоверное отличие (амплитуда ВПСП в группе МДК + $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ составляла $69.7 \pm 10.8\%$, тогда как в $5 \times (5\text{-НТ} + \text{тет})$ -группе $124.5 \pm 9.8\%$; $p < 0.01$) (рис. 2 (г)).

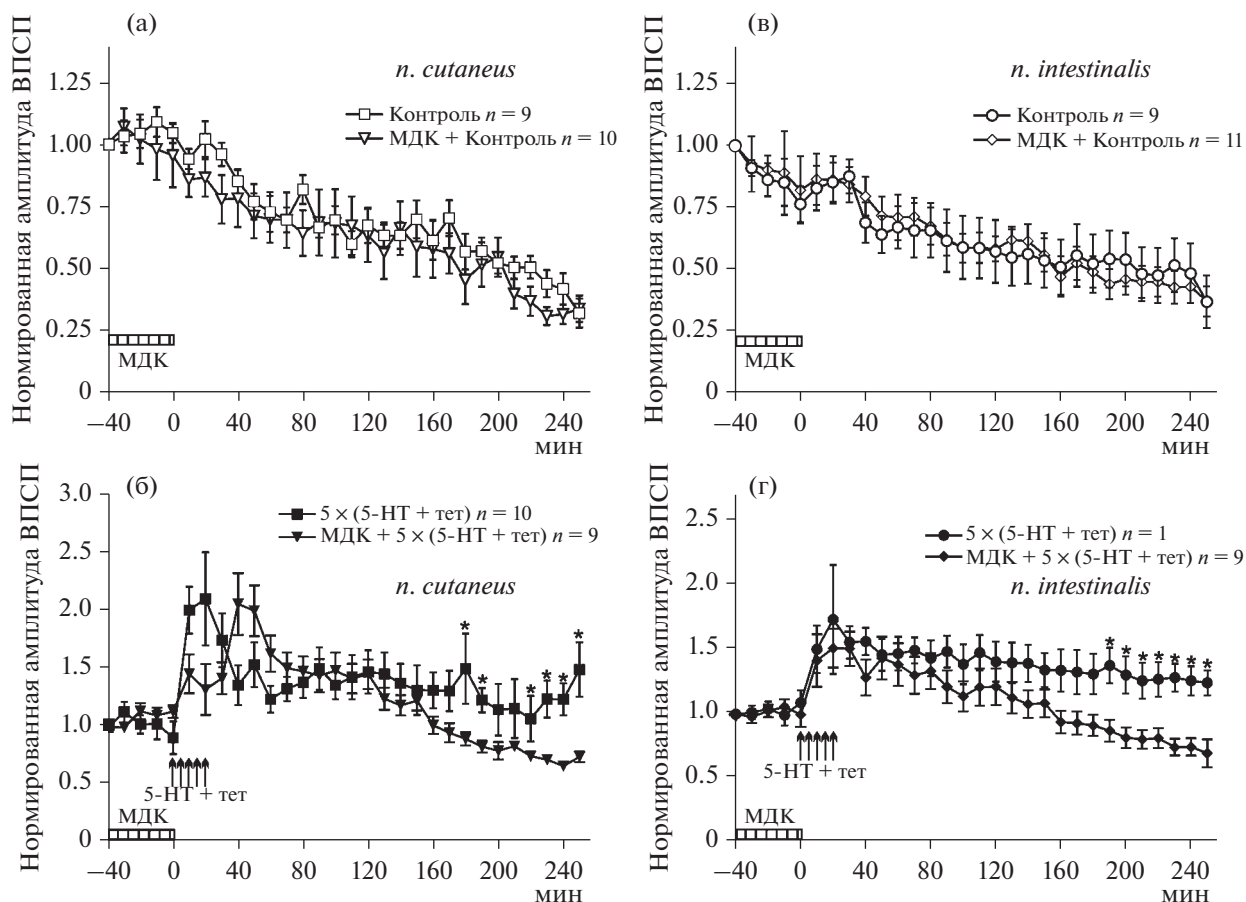


Рис. 2. Влияние блокатора трансклутаминазы 2 монодансилкадаверина (МДК) на формирование и поддержание потенциации амплитуды комплексного ВПСП в премоторных (командных) гигантских нейронах париетальных ганглиев виноградной улитки, вызванной тетанизацией различных синаптических входов: второго кожного нерва ((а), (б)) или интестинального нерва ((в), (г)). Заштрихованными прямоугольниками обозначено время, когда монодансилкадаверин присутствовал в экспериментальной ванночке. По оси ординат представлена усредненная амплитуда ВПСП в % от исходного: исходная амплитуда ВПСП при первой стимуляции во всех экспериментах принята за единицу; по оси абсцисс – время в минутах. Данные представлены как среднее \pm SEM. * – достоверность была установлена на уровне $p < 0.05$.

Fig. 2. The effect of the transglutaminase 2 blocker monodansylcadaverine (MDK) on the formation and maintenance of complex EPSP amplitude potentiation in premotor (command) giant neurons of the parietal ganglia of the terrestrial snail, caused by tetanization of various synaptic inputs: the second cutaneous nerve ((a), (б)) or the intestinal nerve ((в), (г)). The shaded boxes indicate the time when monodansylcadaverine was present in the experimental bath. The ordinate shows the average EPSP amplitude in % of the initial one: the initial EPSP amplitude during the first stimulation was taken as one in all experiments; the abscissa shows time in minutes. Data are presented as means \pm SEM. * – the significance was set at $p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прежде всего необходимо отметить, что долговременная потенциация синаптических ответов идентифицированных нейронов у моллюсков представляет собой ценную модель для исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования и поддержания синаптической пластичности. В данной работе было исследовано влияние ингибирования трансклутаминазы типа II (ТГ) с помощью блокатора монодансилкада-

верина (МДК) на пластичность синаптических входов от сенсорных нейронов на гигантские премоторные интернейроны, чья активность связана с запуском оборонительной реакции у виноградной улитки, а потенциация данных входов лежит в основе долговременной оборонительной памяти. Для выяснения возможного влияния МДК на базовую синаптическую передачу в командных нейронах виноградной улитки была поставлена специальная контрольная серия

экспериментов без тетанизации. Выяснилось, что само по себе добавление МДК не вызывало изменения амплитуды ВПСР при стимуляции нервов (второго кожного или интестинального) на протяжении всего периода записи в сравнении с контрольными экспериментами. Наблюдаемое нами в экспериментах без тетанизации (как контрольных, так и в экспериментах с МДК) (рис. 2 (а), (в)) постепенное уменьшение амплитуды ВПСР согласуется с литературными данными, полученными на данной модели (Malyshev, Balaban, 2002).

Далее в двух сериях опытов вырабатывали долговременную потенциацию синаптических входов (предположительно глутаматергический вход при стимуляции волокон второго кожного нерва (Bravarenko et al., 2003); предположительно холинергический вход при стимуляции волокон интестинального нерва (Ter-Markarian et al., 1990)) и анализировали изменение амплитуды ВПСР в ответ на добавление МДК. Вне зависимости от эргичности нерва высокочастотная стимуляция нерва с одновременной аппликацией серотонина вызывала долговременное увеличение амплитуды комплексного ВПСР в ответ на тестовую стимуляцию нерва. На фоне МДК также наблюдалось кратковременное увеличение амплитуды ВПСР с последующим нарушением величины долговременной потенциации (рис. 2 (б), (г)). Фармакологическое ингибирование ТГ приводило к достоверному ослаблению поздней фазы долговременной потенциации в премоторных (командных) нейронах оборонительного поведения виноградной улитки. В экспериментах на нервной ткани аплизии сообщалось о наличии белков, иммунореактивных к антителу против ТГ (Facchiano et al., 2010), что, вероятно, отражает присутствие в нервных окончаниях более чем одной ТГ. Опираясь на эти данные, можно объяснить только частичное ослабление потенциации при ингибировании активности ТГ с помощью МДК в наших экспериментах, поскольку другие ТГ могли так или иначе вносить свой вклад, как это продемонстрировано в работе Johnson и соавт. (Johnson et al., 2012). Полученные результаты подтверждают необходимость опосредованных ТГ процессов при формировании долговременных синаптических изменений в нервной системе виноградной улитки. С другой стороны, необходимо отметить, что мы наблюдали лишь частичное, но достоверное

ослабление поздних этапов долговременной потенциации при блокаде ТГ, что говорит о наличии других путей действия серотонина при формировании долговременных пластических перестроек, а именно посредством активации серотонинергических рецепторов, как это было показано в ряде более ранних работ (Abramova et al., 2006; Solntseva, Nikitin, 2008). В настоящей работе существенным является также тот факт, что введение ингибитора ТГ без процедуры инициации потенциации не приводило к выраженным эффектам при тестировании любого из нервов. Данное наблюдение предполагает регулирующее влияние ТГ-опосредованных процессов именно на молекулярную систему формирования и поддержания долговременных синаптических перестроек.

Следует отметить, что долговременная потенциация – это сложный многоступенчатый процесс, регулируемый множеством механизмов и требующий нескольких сигнальных каскадов. На основании имеющихся литературных данных и полученных нами результатов мы попробуем предложить вероятный механизм синаптической потенциации, опосредованной серотонином у наземных моллюсков. В литературе принято разделять долговременную потенциацию на раннюю (длительностью 1–3 часа) и позднюю фазы (длящуюся много часов), при этом поздняя фаза долговременной потенциации требует экспрессии генов (Silva et al., 1998; Kandel, 2001; Dudai, 2004; Klann, Sweatt, 2008; Alberini, 2009; Allen et al., 2014). Поскольку ингибирование ТГ влияло на позднюю фазу долговременной потенциации (рис. 2 (б), (г)), можно предположить, что ТГ-опосредованные процессы являются частью молекулярного механизма включения экспрессии генов на поздних этапах долговременной потенциации. В пользу данного предположения свидетельствуют следующие литературные данные. Известно, что посттрансляционные модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинилирование, пропионилирование, бутирилирование) могут выступать как транскрипционные контролеры (Huang et al., 2014; Borodina, Balaban, 2020; Cavalieri, 2021). При этом гистоны представляют собой хороший глутамин-содержащий субстрат для фермента ТГ (Ballstar et al., 1996; Ballestar et al., 2001; Sato et al., 2003; Sileno et al., 2014). Кроме того, совсем недавно было обнаружено, что серотонили-

рование гистонов может являться эпигенетическим регуляторным механизмом (Anastas, Shi, 2019; Fu, Zhang, 2019; Zhao et al., 2019; Zlotorynski, 2019): серотонилирование гистона H3 модулировало связывание транскрипционного фактора ΠD с H3K4me3, тем самым влияя на экспрессию генов (Bader, 2019; Farrelly et al., 2019). Примерно в то же время было показано, что серотонин служит субстратом для опосредованного ТГ трансаминирования ядерных белков гистонов у эмбрионов как позвоночных, так и беспозвоночных животных: активность ТГ определяла ядерную локализацию иммунореактивности к серотонину – уровень иммунореактивности к серотонину в ядрах клеток увеличивался при повышении концентрации серотонина, а фармакологическое ингибирование активности ТГ приводило к снижению как яркости, так и ядерной локализации окрашивания (Ivashkin et al., 2019). Способность как ТГ (Lesort et al., 2000), так и серотонина проникать в ядро также не вызывает сомнений (Emanuelsson, 1974; Korneliussen, 1976; Csaba, Sudar, 1978; Calas et al., 1981; Bosler, Calas, 1982; Csaba et al., 1983; Csaba, Kovacs, 2006; Csaba et al., 2006; Czaker, 2006; Farelly et al., 2019; Ivashkin et al., 2019). Таким образом, можно предположить, что наблюдаемое нами ослабление поздней фазы долговременной потенциации является следствием нарушения такого ТГ-опосредованного процесса, как серотонилирование, где ТГ играет роль в модификации хроматина и регуляции экспрессии генов за счет присоединения молекулы серотонина к гистонам.

Обнаруженный нами эффект ухудшения долговременной потенциации при ингибировании ТГ может также объясняться тем, что ТГ модулирует экспрессию генов (Kuo et al., 2011; Fagutao et al., 2012), регулируя функционирование многочисленных факторов транскрипции (Mann et al., 2006; Tatsukawa et al., 2009; Gundemir et al., 2012; Agnihotri et al., 2013; Eckert et al., 2014). Кроме того, ТГ может выступать в роли модулятора сигнальных путей, увеличивая активацию CREB в нервных и ненейрональных клетках (Satpathy et al., 2009; Obara et al., 2013).

Важным обстоятельством является то, что проявление ТГ своей каталитической активности возможно только в условиях повышенной внутриклеточной концентрации кальция (Bader et al., 2019), при этом повышенные уровни внутриклеточного кальция увеличи-

вают транслокацию ТГ в ядро (Gundemir et al., 2012), где она может опосредовать регуляцию транскрипции. В экспериментах на виноградной улитке было показано, что повышение внутриклеточной концентрации кальция в премоторных интернейронах наблюдается при действии серотонина (Balaban et al., 2004) в результате активации рецепторов клеточной поверхности. Учитывая вышеприведенные факты, можно предположить, что действие серотонина включает ранний этап: опосредованный через внеклеточные взаимодействия лиганд-рецептор, сопровождающийся повышением внутриклеточной концентрации кальция, связыванием кальция ТГ, с переходом последней в открытую активную конформацию, – и поздний этап, который, вероятно, сопровождается вовлечением серотонина во внутриклеточную регуляцию посредством посттрансляционных модификаций белков в результате опосредованного ТГ связывания с остатками глутамата в пептидах-мишенях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, полученные в настоящем исследовании на моллюсках, предполагают, что активация трансглутаминазы является важным событием, которое обеспечивает стабилизацию индуцированной серотонином долговременной потенциации в премоторных (командных) нейронах оборонительного поведения виноградной улитки. Основываясь также на предыдущих исследованиях, мы описали вероятную роль трансглутаминазы в формировании опосредованной серотонином долговременной потенциации у наземных моллюсков за счет модификации хроматина и регуляции экспрессии генов за счет присоединения молекулы серотонина к гистонам. Будущие исследования, безусловно, необходимы для выявления белков-мишеней и сигнальных путей, характерных для трансглутаминазы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана грантом 20-75-00090.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Abramova M.S., Nistratova V.L., Moskvitin A.A., Pivovarov A.S. Methiothepin-sensitive serotonin receptors are involved in the postsynaptic mechanism of sensitization of the defensive response in

- the common snail. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2006. 36(6): 589–596.
- Agnihotri N., Kumar S., Mehta K.* Tissue transglutaminase as a central mediator in inflammation-induced progression of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013. 15(1): 202.
- Alberini C.M.* Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol. Rev.* 2009. 89(1): 121–145.
- Alberini C.M., Kandel E.R.* The regulation of transcription in memory consolidation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. 7(1): a021741.
- Allen K.D., Gourov A.V., Harte C., Gao P., Lee C., Sylvain D., Splett J.M., Oxberry W.C., van de Nes P.S., Troy-Regier M.J., Wolk J., Alarcon J.M., Hernandez A.I.* Nucleolar integrity is required for the maintenance of long-term synaptic plasticity. *PLoS One.* 2014. 9(8): e104364.
- Ambros R.T., Kremzner L.T.* Post-translational modification of neuronal proteins: evidence for transglutaminase activity in R2, the giant cholinergic neuron of *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982. 79(11): 3442–3446.
- Anastas J.N., Shi Y.* Histone Serotonylation: can the brain have “Happy”. *Chromatin. Mol. Cell.* 2019. 74(3): 418–420.
- Bader M.* Serotonylation: Serotonin Signaling and Epigenetics. *Front. Mol. Neurosci.* 2019. 12: 288.
- Balaban P.M.* Cellular mechanisms of behavioral plasticity in terrestrial snail. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002. 26(5): 597–630.
- Balaban P.M., Vehovszky A., Maksimova O.A., Zakharov I.S.* Effect of 5,7-dihydroxytryptamine on the food-aversive conditioning in the snail *Helix lucorum* L. *Brain Research.* 1987. 404(1–2): 201–210.
- Balaban P., Bravarenko N.* Long-term sensitization and environmental conditioning in terrestrial snails. *Exp. Brain Research.* 1993. 96(3): 487–493.
- Balaban P.M., Korshunova T.A., Bravarenko N.I.* Post-synaptic calcium contributes to reinforcement in a three-neuron network exhibiting associative plasticity. *Eur. J. Neurosci.* 2004. 19(2): 227–233.
- Balaban P.M., Vinarskaya A.K., Zuzina A.B., Ierusalimsky V.N., Malyshev A.Y.* Impairment of the serotonergic neurons underlying reinforcement elicits extinction of the repeatedly reactivated context memory. *Sci. Rep.* 2016. 6: 36933.
- Ballestar E., Abad C., Franco L.* Core histones are glutaminyl substrates for tissue transglutaminase. *J. Biol. Chem.* 1996. 271(31): 18817–18824.
- Ballestar E., Boix-Chornet M., Franco L.* Conformational changes in the nucleosome followed by the selective accessibility of histone glutamines in the transglutaminase reaction: effects of ionic strength. *Biochemistry.* 2001. 40(7): 1922–1929.
- Berger M., Gray J.A., Roth B.L.* The expanded biology of serotonin. *Annu. Rev. Med.* 2009. 60: 355–366.
- Borodinova A.A., Balaban P.M.* Epigenetic regulation as a basis for long-term changes in the nervous system: in search of specificity mechanisms. *Biochemistry (Mosc.).* 2020. 85(9): 994–1010.
- Bosler O., Calas A.* Radioautographic investigation of monoaminergic neurons: An evaluation. *Brain Res. Bull.* 1982. 9(1–6): 151–169.
- Bravarenko N.I., Korshunova T.A., Malyshev A.Y., Balaban P.M.* Synaptic contact between mechanosensory neuron and withdrawal interneuron in terrestrial snail is mediated by l-glutamate-like transmitter. *Neurosci. Lett.* 2003. 341(3): 237–240.
- Calas A., Dupuy J.J., Gamrani H., Gonella J., Mourre C., Condamin M., Pellissier J.F., Van den Bosch P.* Radioautographic investigation of serotonin cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1981. 133: 51–66.
- Cavaliere V.* The expanding constellation of histone post-translational modifications in the epigenetic landscape. *Genes (Basel).* 2021. 12(10): 1596.
- Csaba G., Sudar F.* Localization of radioactively labelled serotonin in the nucleus of adrenal medulla cells. *Acta Anat. (Basel).* 1978. 100(2): 237–240.
- Csaba G., Sudar F., Ubornyak L.* Comparative study of the internalization and nuclear localization of amino acid type hormones in *Tetrahymena* and rat lymphocytes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1982. 82(1): 61–67.
- Csaba G., Kovacs P.* Perinuclear localization of biogenic amines (serotonin and histamine) in rat immune cells. *Cell Biol. Int.* 2006. 30(11): 861–865.
- Csaba G., Kovacs P., Pallinger E.* Hormones in the nucleus. Immunologically demonstrable biogenic amines (serotonin, histamine) in the nucleus of rat peritoneal mast cells. *Life Sci.* 2006. 78(16): 1871–1877.
- Czaker R.* Serotonin immunoreactivity in a highly enigmatic metazoan phylum, the pre-nervous *Dicyemida*. *Cell Tissue Res.* 2006. 326(3): 843–850.
- Dale G.L.* Coated-platelets: an emerging component of the procoagulant response. *J. Thromb. Haemost.* 2005. 3(10): 2185–2192.
- Deryabina I.B., Muranova L.N., Andrianov V.V., Gainutdinov K.L.* Impairing of serotonin synthesis by p-chlorophenylamine prevents the forgetting of contextual memory after reminder and the protein synthesis inhibition. *Front. Pharmacol.* 2018. 9: 607.
- Dudai Y.* The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu. Rev. Psychol.* 2004. 55: 51–86.
- Eckert R.L., Kaartinen M.T., Nurminskaya M., Belkin A.M., Colak G., Johnson G.V., Mehta K.* Transglutaminase regulation of cell function. *Physiol. Rev.* 2014. 94(2): 383–417.

- Emanuelsson H.* Localization of serotonin in cleavage embryos of *Ophryotrocha labronica* La Greca and Bacci. *Dev. Genes Evol.* 1974. 175(4): 253–271.
- Facchiano F., Facchiano A., Facchiano A.M.* The role of transglutaminase-2 and its substrates in human diseases. *Front. Biosci.* 2006. 11: 1758–1773.
- Facchiano F., Deloye F., Doussau F., Innamorati G., Ashton A.C., Dolly J.O., Beninati S., Facchiano A., Luini A., Poulain B., Benfenati F.* Transglutaminase participates in the blockade of neurotransmitter release by tetanus toxin: evidence for a novel biological function. *Amino Acids.* 2010. 39(1): 257–269.
- Fagutao F.F., Maningas M.B., Kondo H., Aoki T., Hiro-no I.* Transglutaminase regulates immune-related genes in shrimp. *Fish Shellfish Immunol.* 2012. 32(5): 711–715.
- Farrelly L.A., Thompson R.E., Zhao S., Lepack A.E., Lyu Y., Bhanu N.V., Zhang B., Loh Y.-H.E., Ramakrishnan A., Vadodaria K.C., Heard K.J., Eriksson G., Nakadai T., Bastle R.M., Lukasak B.J., Zebroski H. 3rd, Alenina N., Bader M., Berton O., Roder R.G., Molina H., Gage F.H., Shen L., Garcia B.A., Li H., Muir T.W., Maze I.* Histone serotonylation is a permissive modification that enhances TFIID binding to H3K4me. *Nature.* 2019. 567(7749): 535–539.
- Fu L., Zhang L.* Serotonylation: a novel histone H3 marker. *Signal Trans. Target Ther.* 2019. 4: 15.
- Gundemir S., Colak G., Tucholski J., Johnson G.V.* Transglutaminase 2: a molecular Swiss army knife. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. 1823(2): 406–419.
- Huang H., Sabari B.R., Garcia B.A., Allis C.D., Zhao Y.* Snapshot: histone modifications. *Cell.* 2014. 159(2): 458.e1.
- Hummerich R., Costina V., Findeisen P., Schloss P.* Monoamination of fibrinogen and glia-derived proteins: indication for similar mechanisms in posttranslational protein modification in blood and brain. *ACS Chem. Neurosci.* 2015. 6(7): 1130–1136.
- Ivashkin E., Khabarova M.Y., Melnikova V., Nezhlin L.P., Kharchenko O., Voronezhskaya E.E., Adameyko I.* Serotonin mediates maternal effects and directs developmental and behavioral changes in the progeny of snails. *Cell Rep.* 2015. 12(7): 1144–1158.
- Ivashkin E., Melnikova V., Kurtova A., Brun N.R., Obukhova A., Khabarova M.Y.* Transglutaminase activity determines nuclear localization of serotonin immunoreactivity in the early embryos of invertebrates and vertebrates. *ACS Chem. Neurosci.* 2019. 10(8): 3888–3899.
- Johnson K.B., Petersen-Jones H., Thompson J.M., Hitomi K., Itoh M., Bakker E.N.* Vena cava and aortic smooth muscle cells express transglutaminases 1 and 4 in addition to transglutaminase 2. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. 302(7): H1355–H1366.
- Junkunlo K., Söderhäll K., Söderhäll I.* Transglutaminase inhibition stimulates hematopoiesis and reduces aggressive behavior of crayfish, *Pacifastacus leniusculus*. *J. Biol. Chem.* 2019. 294(2): 708–715.
- Junkunlo K., Söderhäll K., Söderhäll I.* Transglutaminase 1 and 2 are localized in different blood cells in the freshwater crayfish *Pacifastacus leniusculus*. *Fish Shellfish Immunol.* 2020. 104: 83–91.
- Kandel E.R.* The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001. 294(5544): 1030–1038.
- Kandel E.R., Schwartz J.H.* Molecular biology of an elementary form of learning: modulation of transmitter release by cyclic AMP. *Science.* 1982. 218(4571): 433–443.
- Klann E., Sweatt J.D.* Altered protein synthesis is a trigger for long-term memory formation. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2008. 89(3): 247–259.
- Korneliusson H.* 5-Hydroxytryptamine: Autoradiographic evidence for uptake into fibroblast cell nuclei. *Experientia.* 1976. 32(4): 443–445.
- Kuo T.-F., Tatsukawa H., Kojima S.* New insights into the functions and localization of nuclear transglutaminase 2. *FEBS J.* 2011. 278(24): 4756–4767.
- Lesort M., Tucholski J., Miller M.L., Johnson G.V.* Tissue transglutaminase: a possible role in neurodegenerative diseases. *Prog. Neurobiol.* 2000. 61(5): 439–463.
- Lin J.C., Chou C.C., Tu Z., Yeh L.F., Wu S.C., Khoo K.H., Lin C.H.* Characterization of protein serotonylation via bioorthogonal labeling and enrichment. *J. Proteome Res.* 2014. 13(8): 3523–3529.
- Malyshev A.Y., Balaban P.M.* Identification of mechanosensitive neurons in terrestrial snail: response properties and synaptic connections. *J. Neurophysiol.* 2002. 87(5): 2364–2371.
- Mann A.P., Verma A., Sethi G., Manavathi B., Wang H., Fok J.Y., Kunnumakkara A.B., Kumar R., Aggarwal B.B., Mehta K.* Overexpression of tissue transglutaminase leads to constitutive activation of nuclear factor-kappaB in cancer cells: delineation of a novel pathway. *Cancer Res.* 2006. 66(17): 8788–8795.
- Muma N.A., Mi Z.* Serotonylation and transamidation of other monoamines. *ACS Chem. Neurosci.* 2015. 6(7): 961–969.
- Obara Y., Yanagihata Y., Abe T., Dafik L., Ishii K., Nakahata N.* G α (h)/transglutaminase-2 activity is required for maximal activation of adenylylcyclase 8 in human and rat glioma cells. *Cell Signal.* 2013. 25(3): 589–597.
- Paulmann N., Grohmann M., Voigt J.P., Bert B., Vowinkel J., Bader M., Skelin M., Jevsek M., Fink H.,*

- Rupnik M., Walther D.J.* Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic β -cells by protein serotonylation. *PLoS Biol.* 2009. 7(10): e1000229.
- Penumatsa K., Abualkhair S., Wei L., Warburton R., Preston I., Hill N.S., Watts S.W., Fanburg B.L., Toksoz D.* Tissue transglutaminase promotes serotonin-induced AKT signaling and mitogenesis in pulmonary vascular smooth muscle cells. *Cell. Signal.* 2014. 26(12): 2818–2825.
- Piacentini M., D'Eletto M., Farrace M.G., Rodolfo C., Del Nonno F., Ippolito G., Falasca L.* Characterization of distinct sub-cellular location of transglutaminase type II: changes in intracellular distribution in physiological and pathological states. *Cell Tissue Res.* 2014. 358(3): 793–805.
- Sato N., Ohtake Y., Kato H., Abe S., Kohno H., Ohkubo Y.* Effects of polyamines on histone polymerization. *J. Protein Chem.* 2003. 22(3): 303–307.
- Satpathy M., Shao M., Emerson R., Donner D.B., Matei D.* Tissue transglutaminase regulates matrix metalloproteinase-2 in ovarian cancer by modulating cAMP-response element-binding protein activity. *J. Biol. Chem.* 2009. 284(23): 15390–15399.
- Shibata T., Kawabata S.I.* Pluripotency and a secretion mechanism of *Drosophila* transglutaminase. *J. Biochem.* 2018. 163(3): 165–176.
- Sileno S., D'Oria V., Stucchi R., Alessio M., Petrini S., Bonetto V., Maechler P., Bertuzzi F., Grasso V., Paoletta K., Barbetti F., Massa O.* A possible role of transglutaminase 2 in the nucleus of INS-1E and of cells of human pancreatic islets. *J. Proteomics.* 2014. 96(100): 314–327.
- Singer M.A., Hortsch M., Goodman C.S., Bentley D.* Annulin, a protein expressed at limb segment boundaries in the grasshopper embryo, is homologous to protein cross-linking transglutaminases. *Dev. Biol.* 1992. 154(1): 143–159.
- Silva A.J., Kogan J.H., Frankland P.W., Kida S.* CREB and memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 1998. 21: 127–148.
- Sirikharin R., Utairungsee T., Srisala J., Roytrakul S., Thitamadee S., Sritunyaluksana K.* Cell surface transglutaminase required for nodavirus entry into freshwater prawn hemocytes. *Fish Shellfish Immunol.* 2019. 89: 108–116.
- Solntseva S.V., Nikitin V.P.* Neurochemical mechanisms of food aversion conditioning consolidation in snail *Helix lucorum*. *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova.* 2008. 94: 1259–1269.
- Sugino H., Terakawa Y., Yamasaki A., Nakamura K., Higuchi Y., Matsubara J., Kuniyoshi H., Ikegami S.* Molecular characterization of a novel nuclear transglutaminase that is expressed during starfish embryogenesis. *Eur. J. Biochem.* 2002. 269(7): 1957–1967.
- Tatsukawa H., Fukaya Y., Frampton G., Martinez-Fuentes A., Suzuki K., Kuo T.F., Nagatsuma K., Shimokado K., Okuno M., Wu J., Iismaa S., Matsuura T., Tsukamoto H., Zern M.A., Graham R.M., Kojima S.* Role of transglutaminase 2 in liver injury via cross-linking and silencing of transcription factor Sp1. *Gastroenterology.* 2009. 136(5): 1783–95.e10.
- Ter-Markarian A.G., Palikhova T.A., Sokolov E.N.* The action of atropine and d-tubocurarine on the monosynaptic connections between identified neurons in the central nervous system of the edible snail. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 1999. 40: 183–184.
- Walther D.J., Peter J.U., Winter S., Holtje M., Paulmann N., Grohmann M., Vowinckel J., Alamo-Bethencourt V., Wilhelm C.S., Ahnert-Hilger G., Bader M.* Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet α -granule release. *Cell.* 2003. 115(7): 851–862.
- Walther D.J., Stahlberg S., Vowinckel J.* Novel roles for biogenic monoamines: from monoamines in transglutaminase-mediated post-translational protein modification to monoaminylation deregulation diseases. *FEBS J.* 2011. 278(24): 4740–4755.
- Wang Q., Wang D., Yan G., Qiao Y., Sun L., Zhu B., Wang X., Tang C.* SERCA2a was serotonylated and may regulate sino-atrial node pacemaker activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. 480(3): 492–497.
- Zhao S., Yue Y., Li Y., Li H.* Identification and characterization of ‘readers’ for novel histone modifications. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 51: 57–65.
- Zhu J., Shao Y., Chen K., Zhang W., Li C.* A transglutaminase 2-like gene from sea cucumber *Apostichopus japonicus* mediates coelomocytes autophagy. *Fish Shellfish Immunol.* 2021. 119: 602–612.
- Zlotorynski E.* Histone serotonylation boosts neuronal transcription. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019. 20(6): 323.
- Zuzina A.B., Vinarskaya A.K., Balaban P.M.* Increase in serotonin precursor levels reinstates the context memory during reconsolidation. *Invert. Neurosci.* 2019. 19(3): 8.

CONTRIBUTION OF TRANSGLUTAMINASE TO THE INDUCTION AND MAINTENANCE OF LONG-TERM SYNAPTIC PLASTICITY IN TERRESTRIAL SNAILS

A. B. Zuzina^{a, #} and P. M. Balaban^a

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

[#]*e-mail: lucky-a89@mail.ru*

Previously, it was shown that the neurotransmitter serotonin is required for successful formation of long-term potentiation in the terrestrial snail *Helix lucorum*. Recently, more and more data have been accumulating on the important role of serotonin not only as an agent acting through synaptic receptors, but also through covalent attachment to its protein targets inside the cell via serotonylation. The enzyme providing this modification is transglutaminase type II (transglutaminase). In general, no studies have been reported to date concerning the role of transglutaminase in serotonin-dependent plasticity. In the current study, we studied the effect of blockade of transglutaminase with the inhibitor monodansylcadaverine on the formation and maintenance of long-term potentiation of synaptic responses in the identified premotor (command) neurons of the withdrawal behavior of the terrestrial snail. Experiments were performed in isolated nervous system. We have shown that the inhibitor of the transglutaminase, monodansylcadaverine, disrupts the late phase of long-term potentiation induced by five-fold sensory nerve tetanization (cutaneous or intestinal nerves) combined with serotonin bath applications. We also found that the application of monodansylcadaverine alone did not affect synaptic responses in the premotor neurons. Our results suggest that transglutaminase-mediated serotonylation is required to maintain the serotonin-induced late phase of long-term potentiation of synaptic responses in the premotor (command) neurons of defensive behavior in the terrestrial snail.

Keywords: serotonin, synaptic plasticity, long-term potentiation, transglutaminase, monodansylcadaverine, *Helix*

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

УДК 615.214:616-009

**ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ У КРЫС В ВАЛЬПРОАТНОЙ МОДЕЛИ АУТИЗМА:
НАРУШЕНИЕ СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЕ
ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *Drd1* В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА**© 2022 г. И. И. Семина^{1,2,*}, Е. В. Валеева^{1,3}, Д. О. Никитин², А. З. Байчурина², А. В. Никитина²,
Е. В. Шиловская², О. А. Кравцова³¹Центральная научно-исследовательская лаборатория, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Казанский государственный медицинский университет”

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

²Кафедра фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Казанский государственный медицинский университет”

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

³Кафедра биохимии, биотехнологии и фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Казанский (Приволжский) федеральный университет”, Казань, Россия*e-mail: seminai@mail.ru

Поступила в редакцию 25.10.2021 г.

После доработки 20.02.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

В настоящей статье с использованием экспериментальной модели аутизма, созданной путем пренатального введения вальпроевой кислоты, представлен сравнительный анализ поведенческих нарушений у самок и самцов крыс, а также показателей относительного уровня экспрессии гена дофаминовых рецепторов *Drd1* в структурах головного мозга, играющих значимую роль в нарушении социального поведения и развитии тревожности: в префронтальной коре, миндалине, мозжечке и гиппокампе. Показано, что состояние тревожности в вальпроатной модели аутизма развивается только у самцов, а нарушения социального поведения характерно для крыс обоего пола, хотя характер этих нарушений у самок и самцов различается: в методе “Трехкамерный социальный тест” самцы предпочитали больше времени находиться в отсеке со знакомым животным, а самки — значительно меньше с новой, незнакомой крысой, по сравнению с контрольными животными. Обнаружены половые различия в относительном уровне экспрессии гена *Drd1* в префронтальной коре, миндалине и мозжечке: у самок относительный уровень экспрессии *Drd1* повышен в префронтальной коре и миндалине, тогда как у самцов, напротив, отмечено существенное его снижение в мозжечке как по отношению к самцам контрольной группы, так и по отношению к самкам. Анализ полученных результатов свидетельствует о целесообразности рассматривать изменения относительных уровней экспрессии *Drd1* одновременно во всех исследуемых областях, оценивая общие измененные профили этого гена, которые могут лежать в основе половых различий как в коммуникативных нарушениях, так и в других возможных изменениях поведения в вальпроатной модели аутизма у крыс.

Ключевые слова: вальпроатная модель аутизма, половой диморфизм, социальное взаимодействие, тревожность, экспрессия гена *Drd1*, префронтальная кора, миндалина, мозжечок

DOI: 10.31857/S0044467722060089

Расстройства аутистического спектра (РАС) — это патология психического развития, характеризующаяся ранними нарушениями социальной коммуникации и социального взаимодействия (DeFilippis, Wagner, 2016; Chang et al., 2017). РАС включают в себя весьма разнородный набор расстройств

(Willsey, State 2015; Cho et al., 2017), что представляет серьезную проблему для диагностики и лечения. В настоящее время проводится большое количество исследований для понимания молекулярных механизмов этих нарушений, выявления потенциальных лекарственных мишеней и разработки подходов к

коррекции поведения при аутистических расстройствах (Kennedy, Adolphs, 2012; Meyer-Lindenberg, Tost, 2012; Torre-Ubieta, 2016). Несмотря на то, что этиопатогенез РАС является сложным и многофакторным, включающим влияние генетических особенностей и половой принадлежности, было выявлено несколько патогенетических звеньев, лежащих в основе изменений социального поведения при этих расстройствах (Parletta et al., 2016; Parker et al., 2017; Horder et al., 2018; Toczyłowska et al., 2020), при этом существенное значение имеет дисфункция нейромедиаторных систем и нарушение их взаимодействия (Freitag, 2010; Zieminska et al., 2018; Семина и соавт., 2019; Toczyłowska et al., 2020).

В значительной мере в регулирование социального поведения вовлечена дофаминергическая система (Reguilon et al., 2017; Cao et al., 2010; Francis et al., 2015). В нашем исследовании мы сделали акцент на анализе экспрессии гена дофаминовых D₁-рецепторов, которые играют значимую роль в нарушении социального поведения: чрезмерное повышение или снижение их функции в определенных структурах мозга у животных приводит к дефициту социального взаимодействия (Liu, 2017; Lee, 2017; Tickerhoof et al., 2020). D₁-рецепторы вовлечены также в нарушение коммуникативного поведения у людей с РАС. В частности, было показано, что аллель С полиморфизма rs265981, аллель А полиморфизма rs4532 и аллель Т полиморфизма rs686 гена *DRD1* ассоциируются с РАС (Azzam et al., 2018). Имеются сведения о значении этих рецепторов в социальном поведении и у животных: мутации в гене *Drd1* крыс приводят к значительным нарушениям в различных компонентах социального поведения (Homborg et al., 2016).

Наряду с доказанностью участия D₁-рецепторов в социальном поведении не совсем понятна их роль в механизме нарушения социального поведения с учетом половых различий. Некоторые исследователи считают, что вовлечение D₁-рецепторов в патогенез поведенческих нарушений у крыс отмечается только у самцов (Oguchi-Katayama et al., 2013), в то же время показано, что введение агонистов D₁-рецепторов в прилежащее ядро мышей приводит к усилению социального взаимодействия только у самок, но не у самцов (Campi et al., 2014); о половых различиях в социальном поведении и молекулярных пу-

тах, которые регулируются рецепторами D₁ у степных полевок, сообщается и в работе Tickerhoof et al., 2020.

Половые различия характерны при РАС у людей (Tillmann et al., 2018; Charman et al., 2017; Beggiano et al., 2017): аутизм в большей степени распространен у мальчиков, но сопровождается более глубокими деструктивными синдромами у девочек (Lai et al., 2015; Cho et al., 2017; Ratto et al., 2018).

Половые различия при нарушении социального поведения отмечены и при моделировании аутизма у крыс путем пренатального введения вальпроевой кислоты (Schneider et al., 2008; Nicolini, Fahnestock, 2017). Считается, что пренатальное введение вальпроевой кислоты вызывает более обширные поведенческие и молекулярные изменения у самцов, поэтому на них и сосредоточено большинство исследований. В результате отсутствует четкое понимание механизма половых различий в поведении самцов и самок, а также в молекулярных мишенях, лежащих в основе нарушенного поведения при аутизме (Kessler et al., 2016; Nicolini, Fahnestock, 2017; Lai et al., 2015; Cho et al., 2017; Ratto et al., 2018).

Учитывая совокупность этих сведений, целью нашей работы стало проведение сравнительного анализа нарушений в социальном поведении и уровне экспрессии гена *Drd1* в разных отделах мозга у самцов и самок крыс в вальпроатной модели аутизма (ВМА) для получения новых сведений о механизмах изменения поведения с учетом половых различий.

МЕТОДИКА

Лабораторные животные были получены из питомника Филиал “Столбовая” Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства”. До начала экспериментов все животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом на полнорационной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также правил “Правила надлежащей лабораторной практики”, утвержденных приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от



Рис. 1. Дизайн эксперимента.
Fig. 1. Experiment design.

01.04.2016. Все исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России.

Дизайн эксперимента представлен на рис. 1.

Для моделирования аутизма у крыс была использована вальпроатная модель (Schneider et al., 2008). Вальпроую кислоту (Конвулекс, G.L. PHARMA, GmbH, Австрия) вводили самкам крыс линии Wistar подкожно в дозе 500 мг/кг на 13-й день беременности, так как именно этот период является критическим для эмбрионального развития и на него приходится пик нейрогенеза и экспрессии генов в нейромедиаторных системах. Беременным самкам контрольной группы на том же сроке в том же объеме вводили подкожно физиологический раствор. Эксперименты проведены на потомстве этих крыс: 20 самцах, 20 самках из 8 пометов с пренатальным введением вальпроовой кислоты и 20 самцах, 20 самках из 7 пометов контрольных крыс.

После отнятия от матерей в возрасте примерно 35 дней животных рассаживали с учетом пола в отдельные клетки, не более 6 крыс в каждой клетке. Крыс из одного помета со-

держали, как правило, всех вместе в одной клетке. Таким образом, первоначально в каждой клетке находились особи примерно из двух пометов. За неделю до начала экспериментов формировали группы животных (по 10 крыс в каждой группе), в которые включали по 1–2 крысы из каждого помета. Эксперименты начинали по достижении крысами 90 ± 3 дней.

Были проведены 2 серии экспериментов: в первой серии исследовали изменения в дофаминергической системе путем оценки выраженности каталептогенного действия, вызванного введением нейролептика галоперидола. Во второй серии (эти эксперименты проводились на других группах животных, которые не использовались в опытах с галоперидоловой катаlepsией) осуществлялась оценка поведенческих характеристик и уровень экспрессии гена *Drd1* в отделах головного мозга (рис. 1).

Поведенческие тесты

Поведенческие тесты проводили с интервалом 6–7 дней для всех групп крыс в после-

довательности, соответствующей описанию полученных результатов. После тестирования каждого животного осуществляли дезодорацию поверхности установки с использованием 3%-й перекиси водорода; после каждой группы крыс установку обрабатывали 70%-м раствором этанола.

Каталепсия, вызванная введением галоперидола. Для моделирования каталепсии (Vogel, 2008) галоперидол (ООО Озон, Россия) вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг. Для оценки выраженности каталепсии (способность животного сохранять искусственно приданную позу) мы использовали тест “поза лектора”. Передние лапы животного помещали на горизонтальную перекладину (Установка для каталепсии, НПО “Открытая наука”, Россия), расположенную на высоте 10 см, и регистрировали продолжительность нахождения крысы в “позе лектора” в течение 2 минут на 15-й, 30-й, 90-й и 120-й минутах после введения галоперидола. Окончанием каталепсии на каждом сроке считался момент, когда крыса убирала с перекладины 2-ю лапу. Если животное не выходило из позы “лектора” в течение 2 минут, крысу снимали с перекладины и длительность каталепсии на этом сроке принимали за 120 с.

Тестирование проводили в одно и то же время суток, с 11.00 до 17.00. Оценку каталептического действия галоперидола у крыс в ВМА и у контрольных животных осуществляли параллельно.

Для исследования социального поведения применяли метод “Трехкамерный социальный тест”; для оценки интереса к новому незнакомому объекту использовали “Тест распознавания нового объекта”.

Трехкамерный социальный тест (Cho et al., 2017; Семенова и соавт., 2020) является общепринятым методом оценки социального поведения у грызунов. Метод основан на том, что грызуны, как правило, предпочитают проводить больше времени с другими особями (общительность) и проявляют больший интерес к новому объекту, чем к знакомому (социальная новизна). Тест помогает выявить грызунов с дефицитом общительности и социальной новизны. В эксперименте была использована установка (НПО “Открытая наука”, Россия), которая представляет собой бокс с непрозрачными стенками 120 × 80 см с тремя отсеками, имеющими отверстия для свободного перемещения животных по бок-

су. Размер центрального отсека составляет 40 × 80 см, боковых отсеков — 40 × 80 см. Боковые отсеки содержат два сетчатых ограждения для новых объектов.

Исследование состояло из трех 10-минутных сессий: в первой сессии тестируемое животное помещали в центральный отсек со свободным доступом в боковые отсеки для адаптации к установке; во второй сессии в левый отсек помещали “социальный стимул” (незнакомое животное, иммобилизованное в металлической клетке), а в правый — неодушевленный объект (металлическая клетка) и осуществляли видеорегистрацию поведения; в третьей сессии в правый боковой отсек помещали новый “стимул” (незнакомая крыса), тогда как “стимул”, находящийся в левом отсеке, становился знакомым, и также осуществляли видеорегистрацию поведения. В тесте оценивали время (в секундах), проведенное объектом в правом и левом отсеках во 2-й сессии (как показатель предпочтения социального объекта незнакомому), а также время, проведенное объектом исследования в отсеках с незнакомой и знакомой крысами в 3-й сессии, как показатель предпочтения социальной новизны (увеличение времени, проведенного в отсеке с незнакомцем по сравнению со временем в отсеке с уже знакомой (по предыдущей сессии) крысой (Семенова и соавт., 2020)).

Незнакомые крысы брались из разных клеток, до тестирования никогда не находились в физическом контакте с объектом исследования. Стимулом служили крысы того же пола и возраста.

Тест распознавания нового объекта (Белозерцева и соавт., 2017). Эксперименты проводили на установке круглой формы диаметром 97 см (НПО “Открытая наука”, Россия). Тест состоял из трех сессий. В первую сессию крысу помещали в установку на 10 мин (сеанс привыкания). После привыкания животное убирала. В поле размещали два одинаковых незнакомых объекта (пластмассовые объемные фигуры синего цвета) на расстоянии 40 см друг от друга. Во второй сессии крысу снова сажали в установку с этими объектами и в течение следующих 10 мин регистрировали ее поведение (обнюхивание каждого объекта, сидение вблизи объекта на расстоянии менее 1 см), затем крысу убирала и один из объектов заменяли на новый, незнакомый — в нашем случае металлический полосатый контейнер. Тестируемую крысу вновь запус-

кали в установку на 10 мин (3-я сессия) и регистрировали продолжительность (в секундах) контакта (обнюхивание, сидение вблизи объекта) с каждым из несоциальных объектов — новым (незнакомым) и старым (знакомым). Фиксацию результатов осуществляли с использованием системы видеотрекинга. Интервал времени между сессиями составлял 2–3 мин. Основным критерием теста являлась оценка длительности контакта крыс с незнакомым и знакомым объектами по результатам 3-й сессии.

Оценку тревожности проводили с использованием теста “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Этот тест позиционируется как один из наиболее чувствительных для исследования тревожности животного (Walf, Frye, 2007; Ковалёв и соавт., 2019). Установка (НПО “Открытая наука”, Россия) представляет собой квадратную площадку и четыре перпендикулярно расположенных “рукава”: два закрытых и два открытых. Закрытые “рукава” являются аналогом норы, а открытые — потенциально опасной областью. Размер “рукавов” для крыс составляет 50 × 14 см. Лабиринт приподнят над полом на 70 см. Тестирование проводили согласно Протоколу верификации, представленному производителем (www.openscience.ru).

Эксперименты в ПКЛ осуществляли при общем освещении с использованием светодиодных потолочных ламп. Параметры освещения в открытых “рукавах” составляли 350 люкс, в закрытых — 150 люкс.

За 24 часа до эксперимента крыс контрольных и опытных групп в домашних клетках переносили из вивария в лабораторию, где крысы оставались до начала тестирования, сидя в домашних клетках. Исследования проводили в звукоизолированной комнате с постоянным световым режимом, без доступа естественного освещения и без присутствия экспериментатора.

Продолжительность теста для каждого животного составляла 5 мин. Крысу помещали в центр лабиринта, носом к открытому “рукаву”. Фиксировали следующие показатели: время пребывания в закрытых “рукавах”, время пребывания в открытых “рукавах”. До начала тестирования в ПКЛ на 5 минут помещали крысу “нулевой” группы, что было необходимо для уравнивания условий тестирования (по запаховым меткам) между первым и последующими животными.

Фиксация поведенческих изменений осуществлялась при помощи цифровой видеосистемы с использованием компьютерной программы Ethovision XT “Noldus” (Нидерланды) с автоматическим способом анализа треков.

*Оценка уровня экспрессии гена *Drd1* в отделах головного мозга*

Относительный уровень экспрессии исследуемого гена осуществляли с помощью TaqMan-технологии методом ПЦР в реальном времени в образцах суммарной РНК, выделенных из различных отделов головного мозга крыс (префронтальная кора (ПФК), мозжечок, миндалина и гиппокамп).

Через 24 часа после окончания тестирования крыс в ВМА и контрольных животных последовательно декапитировали с помощью гильотины (НПО “Открытая наука”, Россия) в том же порядке, в котором проводили поведенческое тестирование, вскрывали череп, извлекали головной мозг для последующего отделения ПФК, гиппокампа, мозжечка и левой миндалины. Выделение структур мозга проводили на холоде с использованием пластины с хладоагентом. Отдельный образец мозга каждой крысы помещали в охлажденные пробирки Eppendorf и немедленно замораживали при -80°C . На другой день после забора всех структур у каждой крысы выделяли суммарную мРНК, используя реагент ExtractRNA (BC032, Евроген, Россия) согласно инструкции производителя. Качество и концентрацию выделенной тотальной РНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDropLite (ThermoFisher, США). Среднее количество выделенной матричной РНК по всем структурам составляло 822 ± 145 нг/мкл. Для постановки реакции обратной транскрипции использовали набор реактивов для получения кДНК MMLV RT kit (SK021, Евроген, Россия) и 500 нг общей РНК. Далее с полученными образцами кДНК проводили количественную ПЦР в двух повторностях на амплификаторе CFX96Touch™ Real-Time PCR Detection System (BioRad, США), используя коммерческие наборы TaqMan для гена *Drd1* (Cat. 4331182) и референсного гена *Gapdh* (Cat. 4448490) (AppliedBiosystems, США), а также реакционной смеси TaqMan Fast Advanced MasterMix (Cat. 4444965, ThermoFisher, США). Условия ПЦР в реальном времени соответствовали вложенному прото-

колу: 50°C – 2 мин, 95°C – 20 сек, 39 циклов: 95°C – 1 сек, 60°C – 20 сек. Детекция результата проходила на этапе отжига при 60°C по каналам FAM для гена *Drd1*, по каналу VIC – для гена *Gapdh*.

Статистический анализ результатов поведенческих тестов проводили в программе GraphPad Prism 8.0 с предварительной проверкой нормальности распределения в группах и последующим применением двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с использованием *post hoc* анализа Бонферрони, где факторами служили принадлежность к экспериментальной группе (контроль, ВМА) – фактор “*группа*”, и пол животного (самцы, самки) – фактор “*пол*”. Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего.

Анализ полученных результатов экспрессии гена. Для анализа относительного уровня экспрессии генов использовался метод Ливака (2^{-ΔΔCt}) (Livak, 2001), согласно которому подсчет уровня проводился по формуле:

$$2^{-(CqDrd1 \text{ опыт} - CqGapdh \text{ опыт}) - (CqDrd1 \text{ контроль} - CqGapdh \text{ контроль})}$$

Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий результатов у групп животных: самцы ВМА/самцы-контроль; самки ВМА/самки-контроль, а также между группами самцы ВМА/самки ВМА – определяли с использованием программы GraphPad prism 8.0.1 с вычислением *t*-критерия Стьюдента. Фактический уровень значимости с использованием поправок Бонферрони принято было считать $p \leq 0.01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования поведения крыс в ВМА в методе “Трехкамерный социальный тест” представлены на рис. 2. Анализ показателей во 2-й сессии теста не показал изменений в предпочтении социального объекта не социальному у самок и самцов в ВМА по сравнению с контрольными крысами (рис. 2 – I). Применение двухфакторного ANOVA при исследовании времени нахождения в отсеке с несоциальным объектом не выявило влияния фактора “*пол*” [$F_{(1,36)} = 1.356, p = 0.2519$], а также фактора “*группа*” [$F_{(1,36)} = 0.0097, p = 0.9218$], хотя установлено статистически значимое взаимодействие факторов “*пол*” × “*группа*” [$F_{(1,36)} = 5.133, p = 0.0296$]. Проведение последующего *post hoc* анализа не пока-

зало статистически значимых различий у крыс в ВМА по сравнению с контрольными животными (рис. 2 – I (а)) ни в группе самок ($p = 0.2065$), ни в группе самцов ($p = 0.2685$), тем не менее были выявлены статистически значимые различия между самками и самцами в ВМА: самцы в 1.6 раза ($p = 0.0479$) дольше находились в отсеке с несоциальным объектом.

При исследовании в этой же сессии длительности нахождения крыс в отсеке с социальным объектом также не было установлено влияния фактора “*пол*” [$F_{(1,36)} = 0.1175, p = 0.7338$], однако выявлено влияние фактора “*группа*” [$F_{(1,36)} = 7.143, p = 0.0113$], при этом взаимодействия факторов обнаружено не было [$F_{(1,36)} = 0.1045, p = 0.7483$]. Поскольку по данному показателю было выявлено только влияние фактора “*группа*”, нами был проведен анализ по всей выборке животных и установлены статистически значимые различия между всеми крысами опытной и контрольной групп, т.е. крысы в ВМА, по сравнению с контрольными, проводили больше времени с социальным объектом (рис. 2 – I (б)).

Применение двухфакторного ANOVA при изучении длительности нахождения в отсеке с “незнакомой” крысой в 3-й сессии опыта не выявило влияния фактора “*пол*” [$F_{(1,36)} = 2.85, p = 0.102$], но позволило обнаружить статистически значимое влияние фактора “*группа*” [$F_{(1,36)} = 18.97, p = 0.0001$] и взаимодействие факторов “*группа*” × “*пол*” [$F_{(1,36)} = 13.23, p = 0.0009$]. Последующий *post hoc* анализ показал, что самки в ВМА в 3.6 раза ($p < 0.001$) меньше времени находились в отсеке с “незнакомой” крысой по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы (рис. 2 – II (а)).

Оценка социального поведения при нахождении объекта исследования в отсеке со “знакомой” крысой в этой же сессии с использованием ANOVA не выявила влияния факторов “*группа*” [$F_{(1,36)} = 2.56, p = 0.1177$] и “*пол*” [$F_{(1,36)} = 1.99, p = 0.1669$], но было установлено взаимодействие между этими факторами (“*группа*” × “*пол*”) [$F_{(1,36)} = 5.40, p = 0.0259$]. Проведение *post hoc* анализа показало статистически значимое увеличение (в 1.5 раза, $p = 0.0173$) времени нахождения самцов в ВМА в отсеке со “знакомым” животным по сравнению с контрольными крысами (рис. 2 – II (б)).

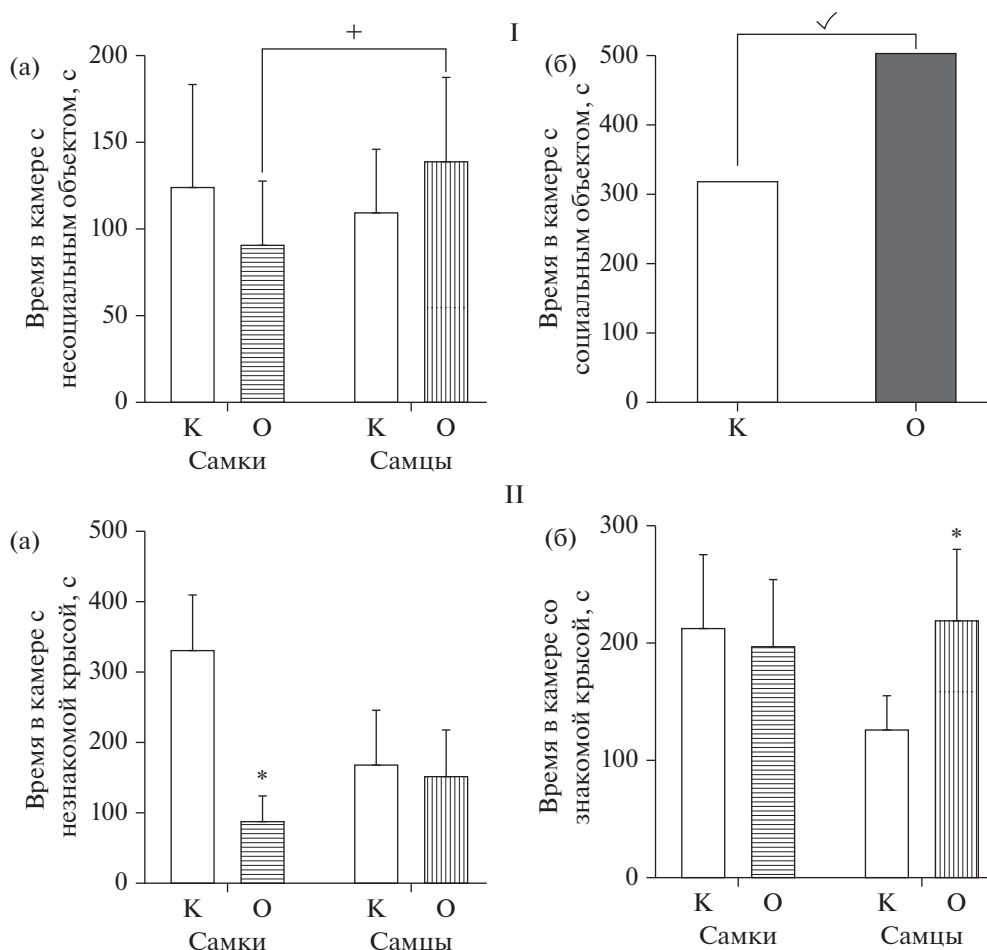


Рис. 2. Поведение крыс в ВМА в методике “Трёхкамерный социальный тест” во 2-й сессии (I) и 3-й сессии (II). По оси абсцисс – группы животных: К – контроль, О – крысы в ВМА; по оси ординат: I (а) – время (с), проведенное объектом исследования в камере с несоциальным объектом (металлическая клетка); I (б) – время (с), проведенное объектом исследования в камере с социальным объектом (крыса-стимул в металлической клетке); II (а) – время (с), проведенное объектом исследования в камере с “незнакомой” крысой, II (б) – время (с), проведенное объектом исследования в камере со “знакомой” крысой. + – статистически значимые отличия между самками и самцами в ВМА, $p < 0.05$ (2-way ANOVA, *post-hoc* анализ по методу Бонферрони) – I (а); ✓ – статистически значимое влияние фактора “группа” по времени нахождения крыс в отсеке с социальным объектом, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) – I (б); * – статистически значимые различия между контрольной и опытной группами при $p < 0.05$ (2-way ANOVA, *post-hoc* анализ по методу Бонферрони).

Fig. 2. The behavior of rats in the VMA in the “Three-chamber interaction” method in the 2nd session (I) and the 3rd session (II). On the abscissa axis – groups of animals: K – control, O – rats in the VMA; on the ordinate axis: I (a) – time (sec) spent by the research object in a cell with a non-social object (metal cage); I (б) – time (sec) spent by the research object in a chamber with a social object (stimulus rat in a metal cage); II (а) – the time (sec) spent by the research object in the chamber with the “unfamiliar” rat, II (б) – the time (sec) spent by the research object in the chamber with the “familiar” rat; + – statistically significant differences between females and males in the VMA, $p < 0.05$ (2-way ANOVA, *post-hoc* analysis according to the Bonferroni method) – I (а); ✓ – statistically significant effect of the “group” factor on the time spent by rats in the compartment with a social object, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) – I (б); * – statistically significant differences between the control and experimental groups at $p < 0.05$ (2-way ANOVA, *post-hoc* analysis by the Bonferroni method).

Анализ параметров поведения крыс методом ANOVA в тесте “Распознавание объекта” при предъявлении им нового, незнакомого объекта (рис. 3 – I), не выявил статистически значимого влияния фактора “группа” [$F_{(1,36)} =$

$= 0.089$, $p = 0.7667$] и взаимодействия факторов [$F_{(1,36)} = 0.8046$, $p = 0.3757$], однако было установлено влияние фактора “пол” [$F_{(1,36)} = 27.50$, $p = 0.0001$]. Последующий анализ показал, что самки, вне зависимости от

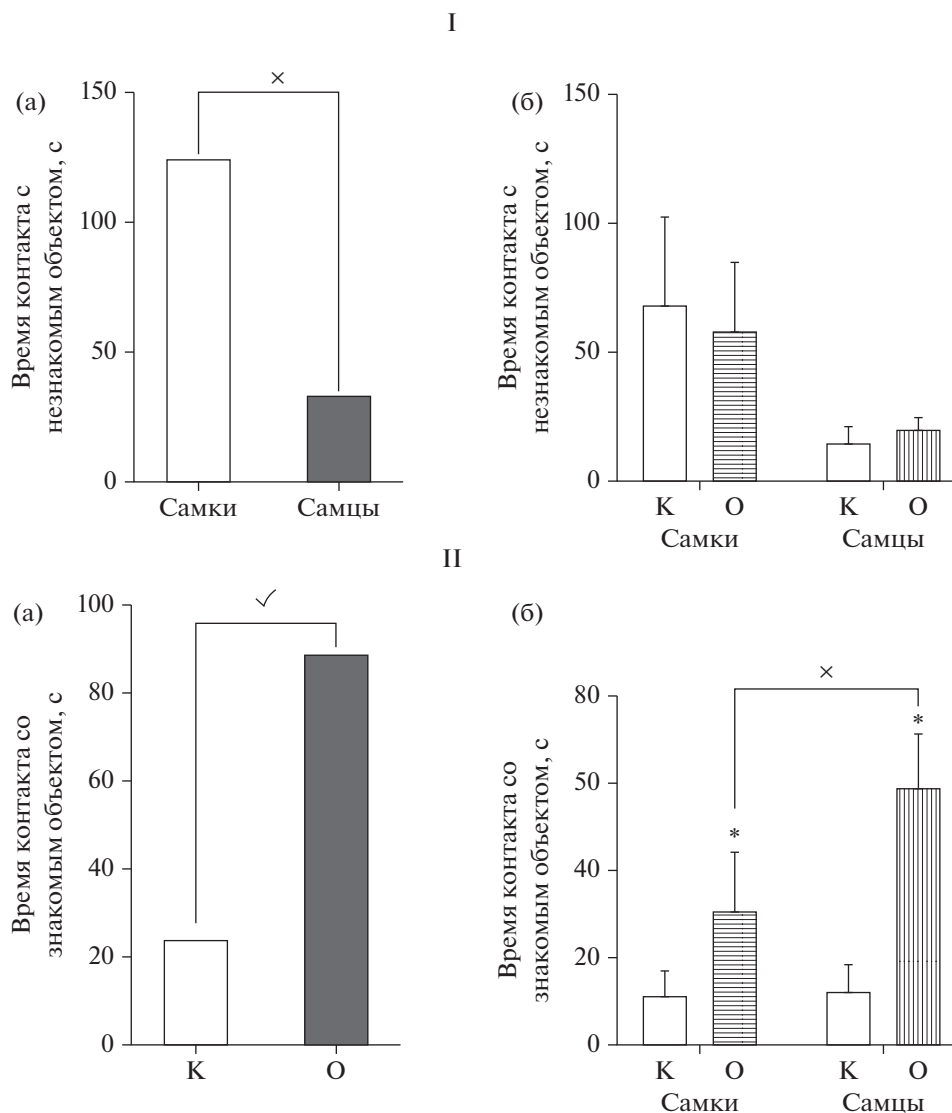


Рис. 3. Поведение крыс в ВМА в методике “Распознавание объекта”. По оси абсцисс – группы животных: К – контроль, О – крысы в ВМА; по оси ординат: I – длительность контакта (с) исследуемой крысы со незнакомым объектом, II – длительность контакта (с) исследуемой крысы со знакомым объектом. × – статистически значимое влияние фактора “*пол*” по показателю времени контакта с “незнакомым объектом”, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) – I (a); ✓ – статистически значимое влияние фактора “*группа*” по показателю продолжительности контакта со знакомым объектом, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) – II (a); × – статистически значимое влияние фактора “*пол*” по показателю продолжительности контакта со “знакомым объектом”, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) – II (б); * – статистически значимые различия между контрольной и опытной группами, $p < 0.05$ (2-way ANOVA, *post-hoc* анализ по методу Бонферрони).

Fig. 3. Behavior of rats in VPA in the “Object recognition” method. On the abscissa axis – groups of animals: К – control, О – rats in the VPA; on the ordinate axis: I – duration of contact (sec) of the test rat with a unfamiliar object, II – duration of contact (sec) of a test rat with an familiar object. × – statistically significant influence of the “*gender*” factor in terms of the time of contact with the “unfamiliar object”, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) – I (a); ✓ – statistically significant influence of the “*group*” factor in terms of the duration of contact with a familiar object, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) – II (a); × – statistically significant effect of the “*gender*” factor in terms of the duration of contact with a “familiar object”, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) – II (б); * – statistically significant differences between the control and experimental groups, $p < 0.05$ (2-way ANOVA, *post-hoc* analysis by the Bonferroni method).

группы (опытной или контрольной), статистически значимо больше времени проводили с незнакомым объектом, чем самцы (рис. 3 – I (а)).

Анализ показателей времени, проведенного крысами со знакомым объектом, выявил статистически значимое влияние факторов “*группа*” [$F_{(1,36)} = 78.72, p < 0.0001$] и “*пол*” [$F_{(1,36)} = 15.38, p = 0.0004$], а также статистически значимое взаимодействие факторов “*группа*” \times “*пол*” [$F_{(1,36)} = 13.33, p = 0.0008$]. *Post hoc* анализ показал, что и самки, и самцы из группы с ВМА предпочитали проводить больше времени с уже знакомым им несоциальным объектом, и время нахождения с этим объектом превосходило показатели контрольной группы в 4.6 ($p = 0.0015$) и 2.6 ($p < 0.0001$) раза для самцов и самок соответственно (рис. 3 – II (б)). Кроме того, самцы опытной группы в 1.8 раза ($p = 0.0248$) дольше контактировали со знакомым объектом по сравнению с самками.

Учитывая, что в развитии нарушений социального поведения существенную роль играет фактор тревожности, нами было исследовано поведение крыс на установке ПКЛ (рис. 4).

Использование двухфакторного ANOVA выявило статистически значимое влияние фактора “*пол*” [$F_{(1,36)} = 9.244, p = 0.0044$] (рис. 4 – I (а)) и фактора “*группа*” [$F_{(1,36)} = 21.20, p < 0.0001$] (рис. 4 – I (б)) на длительность нахождения крыс в ОР ПКЛ. Кроме того, было выявлено значимое влияние фактора “*группа*” на время, проведенное в ЗР [$F_{(1,36)} = 11.32, p = 0.0018$] (рис. 4 – II), то есть все крысы в ВМА проводили больше времени в ЗР и меньше в ОР по сравнению с контрольными. При этом не было отмечено взаимодействия факторов “*группа*” \times “*пол*”, как в ОР [$F_{(1,36)} = 1.64, p = 0.208$], так и в ЗР [$F_{(1,36)} = 0.7515, p = 0.3918$], а также влияния фактора “*пол*” на время, проведенное крысами в ЗР.

Применение двухфакторного ANOVA при исследовании каталептогенного действия галоперидола, оцениваемого по длительности нахождения крыс в позе “лектора”, выявило статистически значимые эффекты влияния факторов только на 15 и 30-й минутах наблюдения. На 15-й минуте было обнаружено влияние фактора “*пол*” (рис. 5 (а)) [$F_{(1,36)} = 11.01, p = 0.0021$] и взаимодействие факторов “*группа*” \times “*пол*” [$F_{(1,36)} = 4.947, p = 0.0325$], при этом влияния фактора “*группа*” не отмечено. По-

следующее использование *post hoc* анализа показало, что у самок в ВМА каталепсия развивалась значительно медленнее (рис. 5 (в)): длительность их нахождения в “позе лектора” была короче в 2.9 раза ($p = 0.0172$), чем у контрольных; следует отметить и статистически значимую разницу между самцами и самками в ВМА – у последних каталепсия развивалась в 3.15 раза медленнее, чем у самцов ($p = 0.0023$).

На 30-й минуте наблюдения не было обнаружено влияния фактора “*пол*” [$F_{(1,36)} = 1.116, p = 0.2870$] и взаимодействия факторов “*группа*” \times “*пол*”, но при этом отмечено влияние фактора “*группа*” [$F_{(1,36)} = 7.104, p = 0.0114$] (рис. 5б): у всех крыс в ВМА показатели длительности каталепсии на данном сроке были меньше, чем у всех контрольных.

Таким образом, мы подтвердили, что у крыс опытной группы отмечались поведенческие нарушения, характерные для ВМА, и показали, что эти изменения выявлялись не только у самцов, но и у самок. Уменьшение каталептогенного действия галоперидола у крыс с пренатальным введением вальпроевой кислоты свидетельствует об изменениях в дофаминергической системе.

Результаты оценки относительного уровня экспрессии гена *Drd1* в ПФК, миндалине, мозжечке и гиппокампе представлены на рис. 6.

В ПФК у самок в ВМА были выявлены существенные изменения в экспрессии гена *Drd1* (рис. 6а) – относительный уровень экспрессии был у них выше в 14.9 раза ($p < 0.0001$); у самцов испытуемой группы отмечена тенденция к повышению ($p < 0.02$) – как по сравнению с показателями контрольной группы, так и по отношению к группе самок.

В миндалине (рис. 6б) относительное повышение экспрессии гена *Drd1* отмечалось только у самок, и его уровень был выше в 5.2 раза ($p = 0.005$) по сравнению с данными контрольной группы и в 8.1 раза ($p < 0.0001$) по сравнению с группой самцов, у которых показатели экспрессии *Drd1* не отличались от контрольных значений ($p = 0.2$). Иная тенденция в изменении относительного уровня экспрессии *Drd1* наблюдалась в мозжечке (рис. 6 (в)): у самцов мы зафиксировали его снижение, причем весьма существенное – в 4.8 раза ($p < 0.002$) по сравнению с данными контрольной группы и в 3.4 раза ($p < 0.0001$) по сравнению с показателями у самок. В гиппокампе (рис. 6 (г)) мы не обнаружили

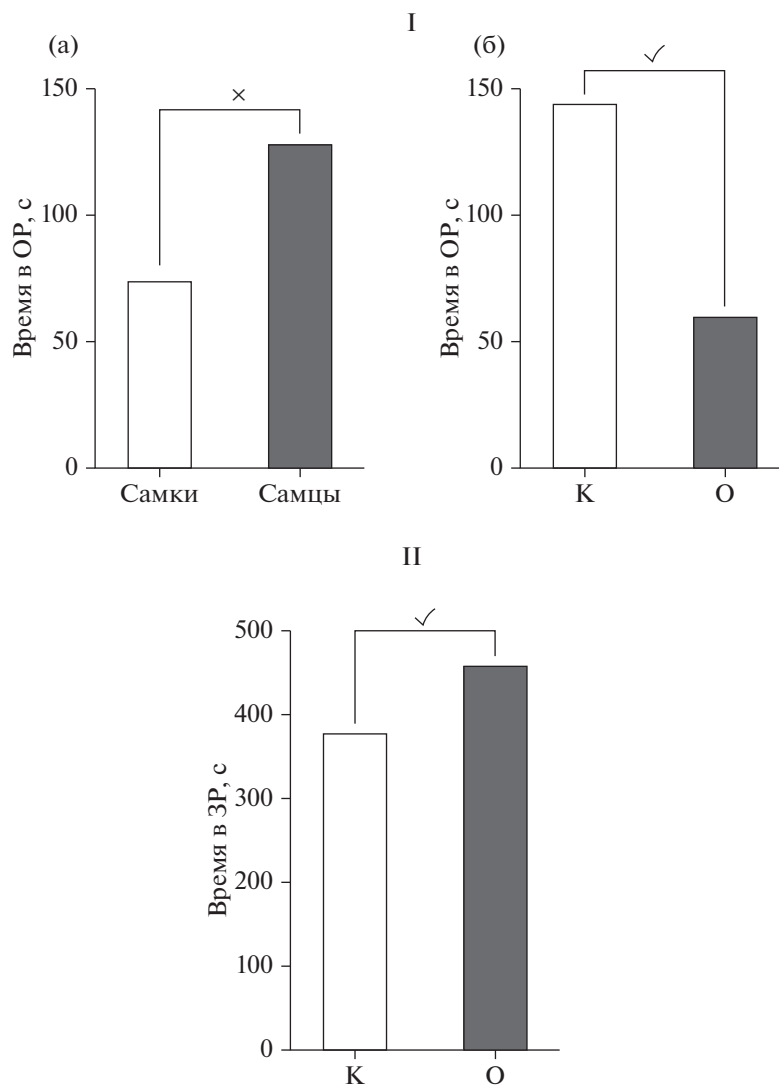


Рис. 4. Характеристики состояния тревожности самок и самцов крыс в ВМА в ПКЛ. По оси абсцисс – группы животных: К – контроль, О – крысы с ВМА; по оси ординат: I – время (с), проведенное крысой в “открытых рукавах” (ОР); II – время (с), проведенное крысой в “закрытых рукавах” (ЗР). × – статистически значимое влияние фактора “пол” на длительность нахождения крыс в ОР ПКЛ (I (а)), $p < 0.05$ (2-way ANOVA); ✓ – статистически значимое влияние фактора “группа” на длительность нахождения крыс в ОР ПКЛ (I (б)), $p < 0.05$ (2-way ANOVA); ✓ – статистически значимое влияние фактора “группа” на время, проведенное в ЗР (II), $p < 0.05$ (2-way ANOVA).

Fig. 4. Characteristics of the state of anxiety in female and male rats in VPA in EPM. On the abscissa axis - groups of animals: K – control, O – rats with VPA; on the ordinate: I – time (sec) spent by the rat in the “open arms” (OA); II – time (sec) spent by the rat in the “closed arms” (CA). × – statistically significant effect of the “gender” factor on the duration of the stay of rats in the OA EPM (I-A), $p < 0.05$ (2-way ANOVA); ✓ – statistically significant effect of the “group” factor on the duration of the stay of rats in the OA EPM (I- Б), $p < 0.05$ (2-way ANOVA); ✓ – statistically significant effect of the “group” factor on the time spent in the CA (II), $p < 0.05$ (2-way ANOVA).

изменений в относительном уровне экспрессии гена *Drd1*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе мы провели сравнительный анализ поведенческих нарушений и

изменений относительного уровня экспрессии гена *Drd1* в структурах головного мозга, играющих значимую роль в нарушении социального поведения, у самцов и самок крыс в ВМА. Необходимость проведения данного исследования обусловлена наличием противоречивых сведений о половом диморфизме

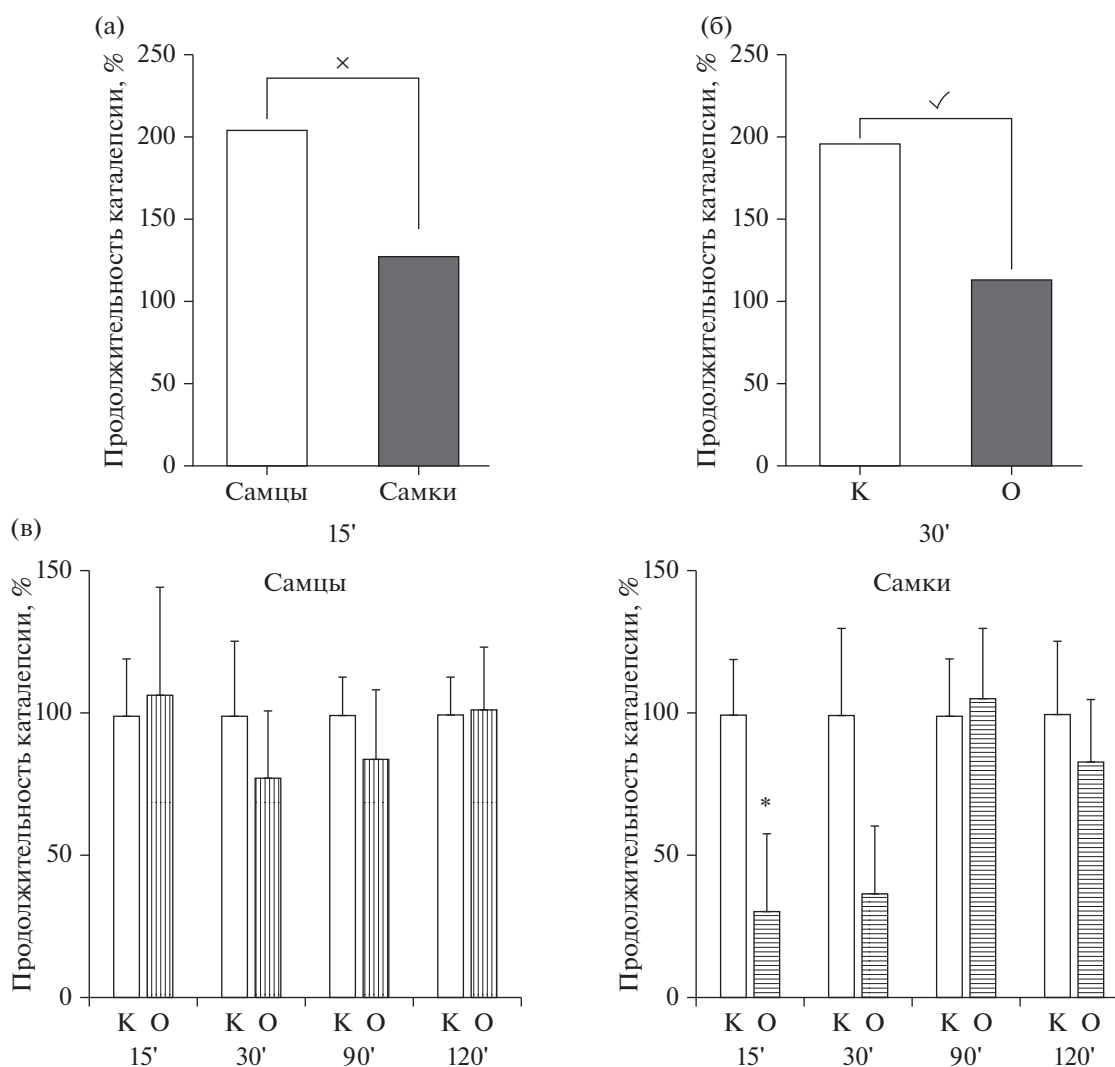


Рис. 5. Показатели каталептогенного действия галоперидола у самок и самцов крыс с ВМА. По оси абсцисс – интервалы наблюдения (мин) и группы животных: К – контроль (галоперидол), О – крысы с ВМА + галоперидол. По оси ординат – длительность катаlepsии по отношению к показателям контрольных крыс, принятым за 100%. × – статистически значимое влияние фактора “пол” на 15-й минуте наблюдения, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) (а); ✓ – статистически значимое влияние фактора “группа” на 30-й минуте наблюдения, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) (б); * – статистически значимые различия между контрольной и опытной группами, $p < 0.05$ (2-way ANOVA, *post-hoc* анализ по методу Бонферрони) (в).

Fig. 5. Indicators of the cataleptogenic effect of haloperidol in female and male rats with VPA. On the abscissa axis – observation intervals (min) and groups of animals: K – control (haloperidol), O – rats with VPA + haloperidol; on the ordinate axis – duration of catalepsy in relation to the indicators of control rats taken as 100%. × – statistically significant influence of the “gender” factor at the 15th minute of observation, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) (a); ✓ – statistically significant influence of the “group” factor at the 30th minute of observation, $p < 0.05$ (2-way ANOVA) (б); * – statistically significant differences between the control and experimental groups, $p < 0.05$ (2-way ANOVA, *post-hoc* Bonferroni analysis) (в).

как у людей с PAC, так и на моделях на животных (Frazier et al., 2014; Ratto et al., 2017; Bölte et al., 2011; Mandy et al., 2017; Tillmann, 2018).

Изучение поведенческих нарушений в ВМА обычно проводят на самцах, исключая самок из эксперимента, считая, что у них не

проявляются нарушения на этой модели (Oguchi-Katayama et al., 2013; Nicolini, Fahnestock, 2018). Некоторые исследователи не выделяют группы по половым признакам (Schneider et al., 2008; Kim et al., 2013), а другие подчеркивают, что пренатальное введение вальпроевой кислоты вызывает пример-

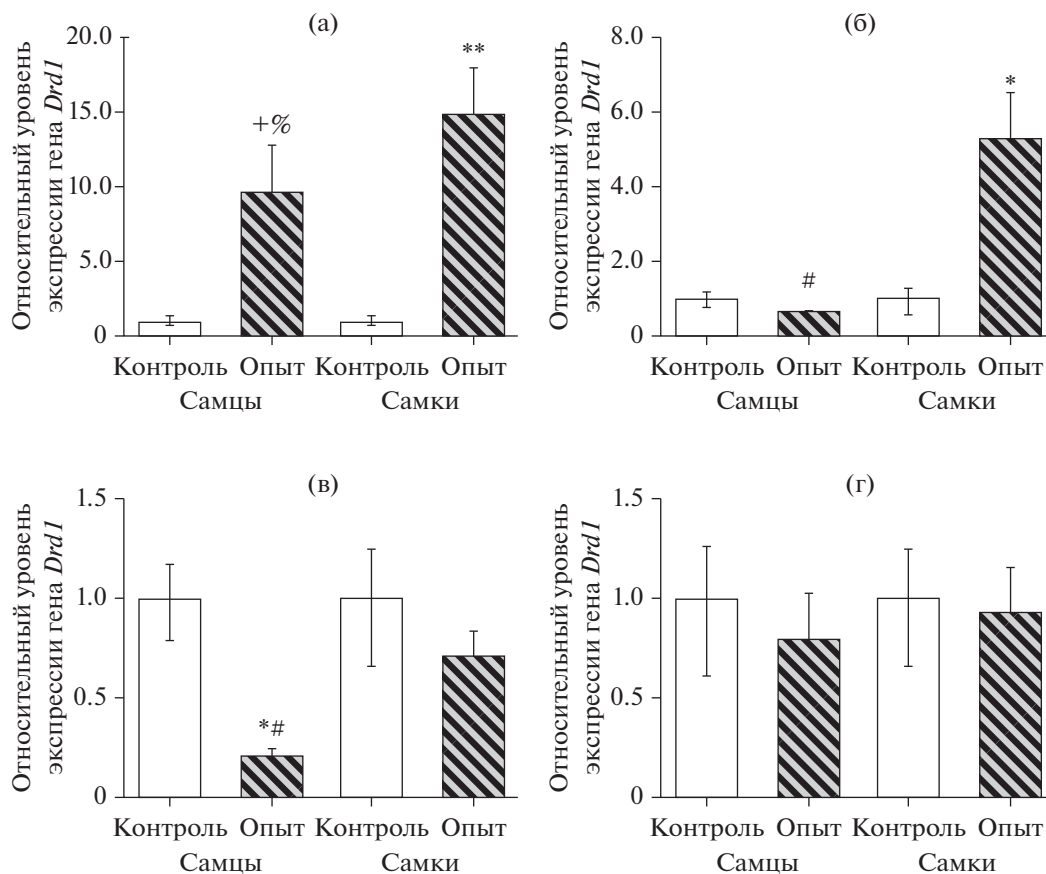


Рис. 6. Относительный уровень экспрессии гена *Drd1* в структурах мозга крыс в ВМА: (а) – префронтальная кора; (б) – миндалина; (в) – мозжечок; (г) – гиппокамп. По оси абсцисс – группы животных; по оси ординат – относительный уровень экспрессии гена *Drd1* (контрольные значения приняты за 1). + – тенденция к различиям между контрольной и опытной группами при $0.05 \leq p \leq 0.01$; % – тенденция к различиям между самцами и самками $p = 0.027$; * – статистически значимые различия между контрольной и опытной группами при $p \leq 0.01$; ** – статистически значимые различия между контрольной и опытной группами при $p \leq 0.001$. # – статистически значимые различия между группами самцов и самок при $p \leq 0.01$.

Fig. 6. Relative level of *Drd1* gene expression in the brain structures of rats with VPA: (a) – prefrontal cortex; (b) – amygdala; (v) – cerebellum; (r) – hippocampus. The abscissa shows groups of animals; ordinate – relative level of *Drd1* gene expression (control values are taken as 1). + – tendency towards significance relative to the control at $0.05 \leq p \leq 0.01$; % – tendency towards significance between males and females $p = 0.027$; * – the difference is significant in relation to the control at $p \leq 0.01$; ** – the difference is significant in relation to the control at $p \leq 0.001$; # – the difference is significant between males and females $p \leq 0.01$.

но одинаковые нарушения поведения у грызунов обоего пола с небольшими различиями (Kataoka et al., 2013; Cho et al., 2017).

Таким образом, все вышесказанное свидетельствует об отсутствии четкого представления о характере половых различий в поведенческих нарушениях в ВМА.

Как известно, основными чертами аутизма являются социальный дефицит, тревожность и стереотипность, и эти же характеристики поведения были отмечены в ВМА у грызунов (Schneider, Przewlocki, 2005; Nicolini, Fahnstock, 2018).

Мы показали, что нарушение социального поведения у крыс в ВМА характерно и для самцов, и для самок, но с некоторыми различиями. При анализе поведенческих изменений в методе “Трехкамерный социальный тест” во 2-й сессии, где оценивали предпочтение социального объекта несоциальному, нам не удалось выявить нарушений поведения, характерных для аутизма у крыс опытной группы в целом, но было отмечено, что самцы в ВМА предпочитали больше времени, чем самки, находиться в отсеке с несоциальным объектом.

Анализ социального поведения в 3-й сессии выявил, что самцы предпочитали больше времени находиться в отсеке со знакомой крысой, а самки — значительно меньше с незнакомой, то есть поведение и самок и самцов характеризовалось снижением предпочтения социальной новизны. В норме у животных при появлении нового (“незнакомого”) социального объекта приоритетом является необходимость его изучения с одновременным снижением интереса к уже “знакомому” животному. Следует отметить, что именно в области социального поведения были обнаружены половые различия и у детей с аутизмом (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Frazier et al., 2014; Lai et al., 2015).

В другом поведенческом тесте — “Распознавание нового объекта” — у крыс в ВМА были отмечены изменения поведения, характерные для аутизма: они предпочитали больше времени контактировать с уже знакомым им объектом, не проявляя, в отличие от контрольных крыс, особого интереса к незнакомому. Следует отметить, что у самцов длительность контакта со знакомым предметом была больше, чем у самок. Таким образом, результаты этого теста, аналогично предыдущему, подтвердили снижение показателя предпочтения новизны и у самок, и у самцов в ВМА.

Один из факторов, который существенно влияет на социальное поведение, — это тревожность, которая, в свою очередь, может оказывать влияние на инициацию и интенсивность социальных взаимодействий: чем выше тревожность, тем в большей степени будут нарушения в социальном поведении (Neuhaus et al., 2010; Blackford, Pine, 2012; Carlisi, Robinson, 2018). На усиление тревожности крыс в ВМА указывает их поведение в ПКЛ: сокращение времени нахождения в ОР и увеличение продолжительности пребывания в ЗР. Такие показатели в поведении являются типичными для крыс в ВМА (Schneider et al., 2008), но иногда, на основании результатов развития тревожности только у самцов, самки исключаются из дальнейших экспериментов (Oguchi-Katayama et al., 2013).

Анализируя результаты каталептогенного действия галоперидола, мы выявили, что у самок в ВМА каталепсия развивалась медленнее, чем у самцов. Данный эффект демонстрирует некоторые половые различия в характере изменений в дофаминергической системе. Известно, что состояние каталепсии

обусловлено блокадой дофаминовых D_1 - и D_2 -рецепторов нигростриатной области (Sanberg, 1980), и снижение каталептогенного действия галоперидола может свидетельствовать об изменении их плотности и аффинитета (Vogel, 2008; Hellings et al., 2017). Нигростриатная область является одной из структур, которая вовлечена в поведенческие нарушения при аутизме, а D_1 -рецепторы этой области играют важную роль в развитии социального дефицита и повторяющегося поведения, характерных для расстройств аутистического спектра (Kim et al., 2016; Lee et al., 2018), а также модулируют функцию D_2 -рецепторов (Смагин и соавт., 2018).

Учитывая, что D_1 -рецепторы широко распространены в дофаминергической системе ЦНС и кодируются геном *Drd1*, мы провели анализ относительного уровня экспрессии этого гена у крыс в ВМА в структурах мозга, играющих значимую роль в развитии нарушений социального поведения.

В ПФК относительный уровень экспрессии гена *Drd1* был существенно повышен у самок и имел тенденцию к повышению у самцов в ВМА, что позволило высказать предположение о возможном увеличении активности дофаминергической системы. Известно, что повышенный уровень дофамина в ПФК способствует нарушению социального поведения, развитию тревожности и зависит прежде всего от функционального состояния D_1 - и отчасти D_2 -рецепторов (Santana et al., 2009; Shinohara et al., 2017; Plavén-Sigraý et al., 2017). Сопоставляя результаты поведения опытных крыс в ПКЛ с относительным уровнем экспрессии гена *Drd1* в ПФК, можно отметить, что повышенная тревожность у крыс в ВМА сопровождается высоким уровнем экспрессии гена *Drd1* у самок и тенденцией к повышению экспрессии этого гена у самцов.

Миндалина тоже относится к структурам мозга, в которых изменение функции D_1 -рецепторов может приводить к нарушению коммуникативных навыков и общения (Neuhaus et al., 2010; Homberg et al., 2016). Следует отметить, что в литературе имеются сведения о латеральности действия дофамина в миндалине (Bradbury et al., 1985), а также о нарушении межполушарной асимметрии при некоторых нервно-психических нарушениях и специфическом повышении содержания дофамина в левой миндалине (Reynolds, 1983). На данном этапе исследований мы не опреде-

ляли латеральность действия дофамина в миндалине и ограничились пока только исследованием уровня экспрессии гена *Drd1* у всех крыс в левой миндалине.

В наших экспериментах уровень гена *Drd1* в миндалине изменялся только у самок в ВМА, причем был значимо выше, чем у самцов. Ранее некоторыми исследователями сообщалось об отсутствии изменений экспрессии гена *Drd1* в миндалине у крыс-самцов в ВМА (Oguchi-Katayama et al., 2013). Возможно, D₁-рецепторы миндалины, несмотря на их значимость в регуляции социального поведения, не принимают участия в развитии социальных нарушений в ВМА у крыс-самцов в половозрелом возрасте. Повышенный относительный уровень экспрессии гена *Drd1* у самок в ВМА может быть связан с наличием у них половых гормонов — эстрогенов и прогестерона, которые способны изменять активность дофаминергической передачи, влияя на опосредованную ГАМК-регуляцию дофамина (McEwen, 2002; Baron-Cohen et al., 2019).

Патологические изменения в мозжечке при аутизме характеризуются его гипоплазией с потерей клеток Пуркинье и аномальной нейротрансмиссией, что также сопровождается симптомами социального и коммуникативного дефицита и подтверждается многочисленными исследованиями у человека (Rojas et al., 2006; Riva et al., 2013; D’Mello et al., 2015) и на животных (Stoodley et al., 2017; Noche et al., 2016; Tsai et al., 2018). Что касается D₁-рецепторов мозжечка, то их плотность по сравнению с миндалиной и ПФК невелика, но они выполняют значимую роль в регуляции в ПФК дофаминергической передачи, которая нарушается при аутизме (McKimm et al., 2014; D’Mello, Stoodley, 2015; Crippa et al., 2016).

Исследование относительного уровня экспрессии гена *Drd1* в мозжечке показало существенное его снижение у самцов, причем разница была достоверна и по отношению к группе самок с экспериментальным аутизмом. Таким образом, мозжечок — это еще одна структура мозга, где мы можем видеть различия в экспрессии гена *Drd1* между самцами и самками в модели аутизма.

Структурно-функциональные нарушения в гиппокампе также связаны с патогенезом поведенческих расстройств при РАС (Varghese et al., 2017; Toczyłowska et al., 2020). Ис-

следование относительного уровня экспрессии гена *Drd1* в гиппокампе не выявило его статистически значимых различий ни у самок, ни у самцов в ВМА по сравнению с контрольными крысами.

Таким образом, в структурах головного мозга крыс в ВМА нами были выявлены выраженные изменения в экспрессии гена *Drd1*, со значимыми половыми различиями. Анализ полученных результатов показывает целесообразность рассмотрения относительных уровней экспрессии гена *Drd1* одновременно во всех исследуемых областях, оценивая у самок и самцов общие измененные профили этого гена, которые могут вызывать дисбаланс уровней D₁-рецепторов, способствуя нарушению межструктурного взаимодействия в дофаминергической системе мозга.

Пока на основании полученных данных мы не можем с уверенностью говорить о характере изменений функциональной рецепции — для этого необходимы исследования по определению экспрессии соответствующего функционального белка; требует также дополнительного подтверждения наличие половых различий в коммуникативных нарушениях у крыс в вальпроатной модели аутизма. Тем не менее нельзя отрицать тот факт, что измененные уровни экспрессии гена *Drd1* у самок и самцов могут играть определенную роль в возможных изменениях поведения на этой модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше исследования показали, что изменения социального поведения у крыс в ВМА отмечаются как у самцов, так и у самок, но различаются рядом показателей. Кроме того, нами выявлены половые различия в профиле экспрессии гена *Drd1* в префронтальной коре, миндалине и мозжечке. Полученные данные дополняют сведения о половом диморфизме в вальпроатной модели аутизма и имеют значение для понимания некоторых молекулярных механизмов, лежащих в основе нарушения поведения в ВМА. Учитывая гетерогенность аутизма, необходимо разрабатывать подходы к диагностике и лекарственной коррекции нарушений социального поведения и тревожности с учетом патогенетических различий, обусловленных половыми особенностями мозга.

Полученные результаты подтверждают необходимость расширения спектра фундамен-

тальных и клинических исследований аутистических расстройств с учетом половых различий, поскольку до сих пор их природа окончательно не изучена.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-00-01658 КОМФИ.

Acknowledgments: The reported study was funded by RFBR, project number 18-00-01658.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белозерцева И.В., Драволлина О.А., Кривов В.О., Тур М.А., Мус Л.В., Полушин Ю.С.* Послеоперационные изменения поведения крыс, получавших анестезию севофлураном. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*, 2017. 14(2): 55–62.
- Ковалёв Г.И., Васильева Е.В., Салимов Р.М.* Сравнение поведения мышей в тестах открытого поля, закрытого и приподнятого крестообразных лабиринтов с помощью факторного анализа. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова*, 2019. 69(1): 123–130.
- Семенова А.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б.* Модели аутизма и методики оценки аутистически-подобного поведения у животных. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*, 2020. 70(2): 147–162.
- Сёмина И.И., Мухарьямова Л.М., Сабиров И.С., Валеева Е.В., Сафиуллина Л.Р., Никитин Д.О.* Современное состояние проблемы расстройств аутистического спектра-некоторые медико-биологические и социально-гуманитарные аспекты. *Каз. мед. журн.*, 2019. 100(6): 918–929.
- Смагин Д.А., Галямина А.Г., Коваленко И.Л., Бабенко В.Н., Тамкович Н.В., Борисов С.А., Толстикова Т.Г., Кудрявцева Н.Н.* Дифференциально экспрессирующиеся гены нейромедиаторных систем в дорсальном стриатуме самцов мышей с двигательными нарушениями. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова*, 2018. 68(2): 227–249.
- Azzam A.A.A., Bahgat D.M.R., Shahin R.M.H., Nasralla R.M.A.* Association study between polymorphisms of dopamine transporter gene (SLC6A3), dopamine D1 receptor gene (DRD1), and autism. *J. Med. Scient. Res.*, 2018. 1(1): 59–65.
- Baron-Cohen S., Tsompanidis A., Auyeung B., Norgaard-Pedersen B., Hougaard D.M., Abdallah M., Pohl A.* Foetal oestrogens and autism. *Mol. Psychiatry*, 2019. 1–9.
- Blackford J.U., Pine D.S.* Neural substrates of childhood anxiety disorders: a review of neuroimaging findings. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2012. 21(3): 501–525.
- Bölte S., Duketis E., Poustka F., Holtmann M.* Sex differences in cognitive domains and their clinical correlates in higher-functioning autism spectrum disorders. *Autism*, 2011. 15(4), 497–511.
- Bradbury A.J., Costall B., Domeney A.M., Naylor R.J.* Laterality of dopamine function and neuroleptic action in the amygdala in the rat. *Neuropharmacology*, 1985. 24(12): 1163–1170. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(85\)90149-2](https://doi.org/10.1016/0028-3908(85)90149-2)
- Campi K.L., Greenberg G.D., Kapoor A., Ziegler T.E., Trainor B.C.* Sex differences in effects of dopamine D1 receptors on social withdrawal. *Neuropharmacology*, 2014. 77: 208–216.
- Cao J.L., Covington H.E., Friedman A.K., Wilkinson M.B., Walsh J.J., Cooper D.C., Han M.H.* Mesolimbic dopamine neurons in the brain reward circuit mediate susceptibility to social defeat and antidepressant action. *J. Neurosci.*, 2010. 30(49): 16453–16458.
- Carlisi C.O., Robinson O.J.* The role of prefrontal-subcortical circuitry in negative bias in anxiety: Translational, developmental and treatment perspectives. *Brain Neurosci. Adv.*, 2018. 2: 1–12.
- Chang Y.C., Cole T.B., Costa L.G.* Behavioral phenotyping for autism spectrum disorders in mice. *Curr. Protoc. Toxicol.*, 2017. 72(1): 11–22.
- Charman T., Loth E., Tillmann J., Crawley D., Woolbridge C., Goyard D., Ahmad J., Auyeung B., Ambrosino S., Banaschewski T., Baron-Cohen S., Baumeister S., Beckmann C., Bölte S., Bourgeron T., Bours C., Brammer M., Brandeis D., Brogna C., de Buijn Y., Chakrabarti B., Cornelissen I., Dell'Acqua F., Dumas G., Durston S., Ecker C., Faulkner J., Frouin V., Garcés P., Ham L., Hayward H., Hipp J., Holt R. J., Isaksson J., Johnson M.H., Jones E.J.H., Kundu P., Lai M.-C., D'ardhuy X.L., Lombardo M.V., Lythgoe D.J., Mandl R., Mason L., Meyer-Lindenberg A., Moessnang C., Mueller N., O'Dwyer L., Oldehinkel M., Oranje B., Pandina G., Persico A.M., Ruggieri B., Ruigrok A.N. V., Sabet J., Sacco R., Cáceres A.S.J., Simonoff E., Toro R., Tost H., Waldman J., Williams S.C.R., Zwiers M.P., Spooren W., Murphy D.G.M., Buitelaar J.K.* The EU-AIMS Longitudinal European Autism Project (LEAP): Clinical characterisation. *Mol. Autism*, 2017. 8(1): 27.
- Cho H., Kim C.H., Knight E.Q., Oh H.W., Park B., Kim D.G., Park H.J.* Changes in brain metabolic connectivity underlie autistic-like social deficits in a rat model of autism spectrum disorder. *Sci. Rep.*, 2017. 7(1): 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13642-3>
- Crippa A., Del Vecchio G., Busti Ceccarelli S., Nobile M., Arrigoni F., Brambilla P.* Cortico-cerebellar connectivity in autism spectrum disorder: what do we know so far? *Front. Psychiatry*, 2016. 7:20.

- D'Mello A.M., Stoodley C.J.* Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.*, 2015. 9.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00408>
- D'Mello A.M., Crocetti D., Mostofsky S.H., Stoodley C.J.* Cerebellar gray matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. *Neuroimage Clin.*, 2015. 7: 631–639.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.007>
- DeFilippis M., Wagner K.D.* Treatment of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Psychopharmacol. Bull.*, 2016. 46(2): 18–41.
- Francis T.C., Chandra R., Friend D.M., Finkel E., Dayrit G., Miranda J., Lobo M.K.* Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes mediate depression-related outcomes to social defeat stress. *Biol. Psychiatry*, 2015. 77(3): 212–222.
- Frazier T.W., Georgiades S., Bishop S.L., Hardan A.Y.* Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the Simons Simplex Collection. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2014. 53(3): 329–340.
- Freitag C.M., Staal W., Klauck S.M., Duketis E., Waltes R.* Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2010. 19(3): 169–178.
- Hellings J.A., Arnold L.E., Han J.C.* Dopamine antagonists for treatment resistance in autism spectrum disorders: review and focus on BDNF stimulators loxapine and amitriptyline. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2017. 18(6): 581–588.
- Hoche F., Guell X., Sherman J.C., Vangel M.G., Schmahmann J.D.* Cerebellar Contribution to Social Cognition. *The Cerebellum*, 2016. 15(6): 732–743.
<https://doi.org/10.1007/s12311-015-0746-9>
- Homberg J.R., Olivier J.D., VandenBroeke M., Youn J., Ellenbroek A.K., Karel P., Langedijk J., Shan L., van Boxtel R., Ooms S., Balemans M., Muller M., Vriend G., Cools A.R., Cuppen E., Ellenbroek B.A.* The role of the dopamine D1 receptor in social cognition: studies using a novel genetic rat model. *Dis. Model. Mech.*, 2016. 9(10): 1147–1158.
- Horder J., Petrinovic M.M., Mendez M.A., Bruns A., Takumi T., Spooren W., Barker J.G., Künnecke B., Murphy D.G.* Glutamate and GABA in autism spectrum disorder—a translational magnetic resonance spectroscopy study in man and rodent models. *Transl. Psychiatry*, 2018. 8(1): 106.
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0155-1>
- Kataoka S., Takuma K., Hara, Y., Maeda Y., Ago Y., Matsuda T.* Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2013. 16(01): 91–103.
<https://doi.org/10.1017/s1461145711001714>
- Kennedy D.P., Adolphs R.* The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn. Sci.*, 2012. 16(11): 559–572.
- Kessler K., Seymour R.A., Rippon G.* Brain oscillations and connectivity in autism spectrum disorders (ASD): new approaches to methodology, measurement and modelling. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2016. 71: 601–620.
- Kim H., Lim C.-S., Kaang B.-K.* Neuronal mechanisms and circuits underlying repetitive behaviors in mouse models of autism spectrum disorder. *Behav. Brain Funct.*, 2016. 12(1).
<https://doi.org/10.1186/s12993-016-0087-y>
- Kim K.C., Kim P., Go H.S., Choi C.S., Park J.H., Kim H.J., Ryu J.H.* Male specific alteration in excitatory postsynaptic development and social interaction in prenatal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder. *J. Neurochem.*, 2013. 124(6): 832–843.
- Lai M.C., Lombardo M.V., Auyeung B., Chakrabarti B., Baron-Cohen S.* Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*, 2015. 54(1): 11–24.
- Lee Y., Kim H., Kim J.E., Park J.Y., Choi J., Lee J.E., Han P.L.* Excessive D1 dopamine receptor activation in the dorsal striatum promotes autistic-like behaviors. *Mol. Neurobiol.*, 2018. 55(7): 5658–5671.
- Liu Q., Shi J., Lin R., Wen T.* Dopamine and dopamine receptor D1 associated with decreased social interaction. *Behav. Brain Res.*, 2017. 324: 51–57.
- Livak K.J., Schmittgen T.D.* Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻ΔΔCT method. *Methods*, 2001. 25(4): 402–408.
- Mandy W., Lai M.C.* Towards sex-and gender-informed autism research. *Autism*, 2017. 21(6): 643–645.
- McEwen B.* Estrogen actions throughout the brain. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 2002. 57: 357–384.
- McKimm E., Corkill B., Goldowitz D., Albritton L. M., Homayouni R., Blaha C.D., Mittleman G.* Glutamate Dysfunction Associated with Developmental Cerebellar Damage: Relevance to Autism Spectrum Disorders. *The Cerebellum*, 2014. 13(3): 346–353.
<https://doi.org/10.1007/s12311-013-0541-4>
- Meyer-Lindenberg A., Tost H.* Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nat. Neurosci.*, 2012. 15(5): 663–668.
- Neuhaus E., Beauchaine T.P., Bernier R.* Neurobiological correlates of social functioning in autism. *Clin. Psychol. Rev.*, 2010. 30(6): 733–748.
- Nicolini C., Fahnstock M.* The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp. Neurol.*, 2018. 299: 217–227.

- Oguchi-Katayama A., Monma A., Sekino Y., Moriguchi T., Sato K.* Comparative gene expression analysis of the amygdala in autistic rat models produced by pre- and post-natal exposures to valproic acid. *J. Toxicol. Sci.*, 2013. 38(3): 391–402.
- Parker K.J., Oztan O., Libove R.A., Sumiyoshi R.D., Jackson L.P., Karhson D.S., Carson D.S.* Intranasal oxytocin treatment for social deficits and biomarkers of response in children with autism. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2017. 114(30): 8119–8124.
- Parletta N., Niyonsenga T., Duff J.* Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLoS One*, 2016. 11(5): e0156432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156432>
- Plavén-Sigray P., Hedman E., Victorsson P., Matheson G.J., Forsberg A., Djurfeldt D.R., Rück C., Halldin C., Lindfors N., Cervenka S.* Extrastriatal dopamine D2-receptor availability in social anxiety disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2017. 27(5): 462–469.
- Ratto A.B., Kenworthy L., Yerys B.E., Bascom J., Wiekowski A.T., White S.W., Wallace G.L., Pugliese C., Schultz R.T., Ollendick T.H., Scarpa A., Seese S.* What about the girls? Sex-based differences in autistic traits and adaptive skills. *J. Autism Dev. Disord.*, 2018. 48(5): 1698–1711. <https://doi.org/10.1007/s10807-017-0341-9>
- Reguilón M.D., Montagud-Romero S., Ferrer-Pérez C., Roger-Sánchez C., Aguilar M.A., Miñarro J., Rodríguez-Arias M.* Dopamine D2 receptors mediate the increase in reinstatement of the conditioned rewarding effects of cocaine induced by acute social defeat. *Eur. J. Pharmacol.*, 2017. 799: 48–57.
- Reynolds G.P.* Increased concentrations and lateral asymmetry of amygdala dopamine in schizophrenia. *Nature*, 1983. 305(5934): 527–529. <https://doi.org/10.1038/305527a0>
- Riva D., Annunziata S., Contarino V., Erbetta A., Aquino D., Bulgheroni S.* Gray Matter Reduction in the Vermis and CRUS-II Is Associated with Social and Interaction Deficits in Low-Functioning Children with Autistic Spectrum Disorders: a VBM-DARTEL Study. *The Cerebellum*, 2013. 12(5): 676–685. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0469-8>
- Rojas D.C., Peterson E., Winterrowd E., Reite M.L., Rogers S.J., Tregellas J.R.* Regional gray matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. *BMC Psychiatry*, 2006. 6(1): 56. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-6-56>
- Sanberg P.R.* Haloperidol-induced catalepsy is mediated by postsynaptic dopamine receptors. *Nature*, 1980. 284(3): 472–473.
- Santana N., Mengod G., Artigas F.* Quantitative analysis of the expression of dopamine D1 and D2 receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cereb. Cortex*, 2009. 19: 849–860.
- Schneider T., Przewłocki R.* Behavioral alterations in rats prenatally exposed to valproic acid: animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*, 2005. 30(1): 80–89.
- Schneider T., Roman A., Basta-Kaim A., Kubera M., Budziszewska B., Schneider K., Przewłocki R.* Gender-specific behavioral and immunological alterations in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Psychoneuroendocrinology*, 2008. 33(6): 728–740.
- Shinohara R., Taniguchi M., Ehrlich A.T., Yokogawa K., Deguchi Y., Cherasse Y., Lazarus M., Urade Y., Ogawa A., Kitaoka S., Sawa A., Narumiya S., Furuyashiki T.* Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Mol. Psychiatry*, 2017. 23: 1717–1730.
- Stoodley C.J., D'Mello A.M., Ellegood J., Jakkamsetti V., Liu P., Nebel M.B., Gibson M.J., Kelly E., Meng F., Cano A.C., Pascual M.J., Mostofsky S.H., Lerch J.P., Tsai P.T.* Altered cerebellar connectivity in autism and cerebellar-mediated rescue of autism-related behaviors in mice. *Nat. Neurosci.*, 2017. 20(12): 1744–1751. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0004-1>
- Tickerhoof M.C., Hale L.H., Butler M.J., Smith A.S.* Regulation of defeat-induced social avoidance by medial amygdala DRD1 in male and female prairie voles. *Psychoneuroendocrinology*, 2020. 113: 104542.
- Tillmann J., Ashwood K., Absoud M., Bölte S., Bonnet-Brilhault F., Buitelaar J.K., De Bildt A.* Evaluating sex and age differences in ADI-R and ADOS scores in a large European multi-site sample of individuals with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.*, 2018. 48(7): 2490–2505.
- Toczyłowska B., Ziemińska E., Senator P., Lazarewicz J.W.* Hippocampal Metabolite Profiles in Two Rat Models of Autism: NMR-Based Metabolomics Studies. *Mol. Neurobiol.*, 2020. 57: 3089–3105. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01935-0>
- Torre-Ubieta L., Won H., Stein J.L., Geschwind D.H.* Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat. Med.*, 2016. 22(4): 345–361.
- Tsai P.T., Rudolph S., Guo C., Ellegood J., Gibson J.M., Schaeffer S.M., Sahin M.* Sensitive Periods for Cerebellar-Mediated Autistic-like Behaviors. *Cell Rep.*, 2018. 25(2): 357–367.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.039>
- Varghese M., Keshav N., Jacot-Descombes S., Warda T., Wicinski B., Dickstein D.L., Har-*

- ony-Nicolas H., De Rubeis S., Drapeau E., Buxbaum J.D., Hof P.R. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta Neuropathol.*, 2017. 134(4): 537–566.
<https://doi.org/10.1007/s00401-017-1736-4>
- Vogel H.G. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2008. pp. 715–774.
- Walf A.A., Frye C.A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat. Protoc.*, 2007. 2(2): 322–328.
- Willsey A.J., State M.W. Autism spectrum disorders: from genes to neurobiology. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2015. 30: 92–99.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.10.015>
- Ziemska E., Toczyłowska B., Diamandakis D., Hilgier W., Filipkowski R.K., Polowy R., Orzel J., Gorka M., Lazarewicz J.W. Glutamate, Glutamine and GABA Levels in Rat Brain Measured Using MRS, HPLC and NMR Methods in Study of Two Models of Autism. *Front. Mol. Neurosci.*, 2018. 11: 418.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00418>

SEX DIFFERENCES IN RATS IN THE VALPROATE AUTISM MODEL: DISORDERS IN SOCIAL BEHAVIOR AND CHANGES IN *DRD1* GENE EXPRESSION IN DIFFERENT BRAIN STRUCTURES

I. I. Semina^{a, b, #}, E. V. Valeeva^{a, c}, D. O. Nikitin^b, A. Z. Baichurina^b, A. V. Nikitina^b, E. V. Shilovskaya^b, and O. A. Kravtsova^c

^aCentral Research Laboratory, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

^bDepartment of Pharmacology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia

^cDepartment of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga Region) Federal University”, Kazan, Russia

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

This article in an experimental model of autism created by prenatal administration of valproic acid presents a comparative analysis of behavioral disorders in female and male rats, as well as indicators of the relative level of expression of the *Drd1* dopamine receptor gene in the brain structures responsible for social behavior and anxiety: in the frontal cortex, amygdala, cerebellum and hippocampus. It was shown that the state of anxiety develops in the valproate model of autism only in males, while violation of social behavior is similar in females and males with a slight difference: in the “Three-chamber interaction” method, males spent more time with a “familiar” animal, and females had significantly less contacts with a new one, an “unfamiliar” social object. Sex differences were found in the relative level of *Drd1* gene expression in the prefrontal cortex, amygdala, and cerebellum: in females, the relative level of *Drd1* expression increased in the prefrontal cortex and amygdala, while in males, it was significantly reduced in the cerebellum as compared to males in the control group, and in relation to females. Analysis of the results obtained indicates the usefulness of considering changes in the relative levels of *Drd1* expression not separately in each structure, but simultaneously in all studied areas, assessing the general altered profiles of this gene, which may underlie the mechanism of sex differences both in communication disorders and in other possible behavioral changes in the valproate model of autism in rats.

Keywords: valproic model of autism, sex differences, social interaction, anxiety, *Drd1* gene expression, prefrontal cortex, amygdala, cerebellum

УДК 612.825.5

ОПТИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ: СПЕКТРАЛЬНЫЕ И АМПЛИТУДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАЗОМОТОРНЫХ КОЛЕБАНИЙ

© 2022 г. С. А. Кожухов¹ *, К. А. Салтыков¹, И. В. Бондарь¹¹Лаборатория физиологии сенсорных систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

*e-mail: sergei.kozhukhov@ihna.ru

Поступила в редакцию 09.11.2021 г.

После доработки 05.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

Метод оптического картирования по внутреннему сигналу широко используется в современных исследованиях функциональной анатомии коры головного мозга. Однако регистрируемый оптический сигнал, коррелирующий с нейронной активностью, маскируется фоновой активностью, которая может на порядок превышать амплитуду полезного картирующего сигнала. В качестве одного из компонентов фоновой активности в сигнале присутствуют спонтанные колебания частотой от 0.01 до 0.15 Гц, называемые вазомоторными колебаниями. В данной работе были выделены вазомоторные колебания в трех областях интереса: нервной ткани, крупных артериолах и в *dura matter*. Вазомоторные колебания в области нервной ткани и кровеносных сосудах имеют различные спектральные и амплитудные характеристики. Тем не менее между колебаниями, зарегистрированными в этих областях интереса, наблюдается высокая когерентность. На основе указанных свойств мы пришли к выводу о том, что применение метода главных или независимых компонент позволит получить более точные и подробные функциональные карты.

Ключевые слова: первичная зрительная кора, оптическое картирование по внутреннему сигналу, сверхмедленные и медленные вазомоторные колебания

DOI: 10.31857/S0044467722060041

Метод оптического картирования по внутреннему сигналу (Intrinsic-Signal Optical Imaging) широко используется в современных исследованиях функциональной анатомии коры головного мозга млекопитающих. Впервые этот метод был применен для выявления структуры ориентационных колонок в областях V1 и V2 (Bonhoeffer, Grinvald, 1991). К настоящему времени структура ориентационных модулей в этих корковых областях детально изучена, предложены математические модели, с высокой точностью описывающие процесс распознавания ориентаций в зрительной системе (Kozhukhov et al., 2020) и формирование ориентационной настройки в онтогенезе (Tanaka et al., 2020). Успешным оказалось и применение метода оптического картирования для исследования функциональных модулей в других корковых областях (Sintsov et al., 2017; Tang et al., 2020; Townsend

et al., 2020; Xie et al., 2020; Chung et al., 2020; Friedman et al., 2020).

Метод оптического картирования применяется в исследовании на разных видах лабораторных животных: обезьянах (Tang et al., 2020), кошках (Shumikhina et al., 2018; Бугрова, Бондарь, 2019; Tanaka et al., 2020), грызунах (Sintsov et al., 2017; Sintsov et al., 2018; Townsend et al., 2020; Xie et al., 2020; Chung et al., 2021; Padawer-Curry et al., 2021). Определение функциональной микроструктуры коры с помощью этого метода применяется и в прикладных медицинских исследованиях, как для диагностики некоторых заболеваний (Townsend et al., 2020, Chung et al., 2021), так и при проведении нейрохирургических операций (Morone et al., 2017).

В современных исследованиях метод оптического картирования по внутреннему сигналу может применяться как отдельно (Shumikhina et al., 2018; Бугрова, Бондарь, 2019;

Tanaka et al., 2020; Friedman et al., 2020; Xie et al., 2020; Chung et al., 2021; Padawer-Carry et al., 2021), так и в сочетании с другими видами неинвазивных исследований, такими как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ, Morone et al., 2017) и нейровизуализация при помощи потенциал-зависимых красителей (Voltage Sensitive Dyes, VSD; Tang et al., 2020; Townsend et al., 2020).

Главным преимуществом метода является то, что с его помощью можно выделить функциональные модули малых размеров (до 100 мкм) при фактически неограниченной площади картирования. Помимо этого метод обладает относительно высоким временным разрешением – до 100 мс (Lu et al., 2017; Schwartz, Bonhoeffer, 2001). И, наконец, нужно отметить, что этот подход характеризуется низкой себестоимостью и при этом высокой эффективностью. Баланс цены/эффективности связан с необходимостью иметь лишь узкополосный источник света, например, светодиоды, и чувствительную камеру для записи отраженного сигнала, что позволяет регистрировать незначительные локальные изменения отраженного света (M. Sintsov et al., 2017; M.Y. Sintsov et al., 2018).

Для оптического картирования по внутреннему сигналу характерен значительный уровень фоновой активности, который может на порядок превышать амплитуду полезного сигнала. В качестве одного из компонентов фоновой активности в сигнале присутствуют спонтанные колебания частотой от 0.01 до 0.1 Гц, называемые *вазомоторными колебаниями* (Mayhew et al., 1996; Vermeij et al., 2013; Tong et al., 2019). Источником этих колебаний является сердечно-сосудистая система (Pradhan, Chakravarthy, 2011; Machado et al., 2015). Вазомоторные колебания непосредственно не влияют на активность нейронов, однако их амплитудные и частотные характеристики могут изменяться в зависимости от активности симпатического отдела автономной нервной системы (Julien et al., 1995).

Установлено, что вазомоторные колебания зависят от условий эксперимента: фазы сна (Mayhew et al., 1996), предъявленного зрительного или слухового стимула (Mayhew et al., 1996), возраста испытуемых или когнитивной нагрузки предъявляемых стимулов (Vermeij et al., 2013). Кроме того, пространственно-временная структура проявления вазомоторных колебаний претерпевает во время проведения экспериментов постепен-

ные изменения, причина которых однозначно не установлена.

В нашей работе мы выделили вазомоторные колебания из оптического сигнала, зарегистрированного в области V1, а также проанализировали их мощность и форму спектра. Наша задача состояла в том, чтобы сравнить эти характеристики для колебаний, обнаруженных в топографически различных локусах функциональной карты. Другой задачей является обнаружение причинно-следственной связи между такими колебаниями путем оценки их когерентности, а также коэффициента корреляции между их характеристиками.

МЕТОДИКА

Проведение эксперимента и регистрация сигнала

Опыты были проведены на 28 кошках весом 2.5–4 кг. Животному проводилась непрерывная внутривенная инфузия физраствора, содержащего глюкозу и пропофол (5 мг/мл), со скоростью 1.5–2 мл/час. Оно также было иммобилизовано ардуаном и переведено на искусственное дыхание. Глубина анестезии контролировалась при помощи анализа содержания CO₂, оксиметрии, частоты дыхания и сердцебиения. Зрачки глаз животного были расширены при помощи атропина. В глаза кошки были помещены корректирующие контактные линзы для фокусировки глаз на зрительных стимулах, предъявляемых на мониторе компьютера. Череп трепанировали над полями 17 и 18 обоих полушарий. Все потенциально болевые места операционного поля дополнительно обкалывали лидокаином. Протоколы экспериментов были одобрены Этической комиссией Института ВНД и НФ РАН. Экспериментальная процедура детально описана в работе В.С. Бугровой и И.В. Бондаря (Бугрова, Бондарь, 2019).

В работе использовали экспериментальный подход и оборудование, разработанное Валерием Калацким (Kalatsky, Stryker, 2003). Для проведения функционального картирования зрительную кору непрерывно освещали красным светом длиной волны 630 ± 50 нм при помощи источника “холодного света” (Schott KL 1500 HAL, Германия), соединенного со светофильтром. Часть света отражалась от коры и прилегающих сосудов, после чего фиксировалась 16-битной CCD-каме-

рой (Dalsa 1M60P, США) размером 12×12 мм с пространственным разрешением 1024×1024 пикс. (в среднем в 1 пикселе было 12.4 мкм). Видеоизображение коры, представлявшее собой изменение интенсивности отраженного света, регистрировалось с разрешением 31.2 кадра/с.

В ходе записи сигнала на жесткий диск частота оцифровки уменьшалась до 7.9 Гц, а разрешение каждого кадра — до 512×512 пикс.

Весь эксперимент был поделен на *экспериментальные сессии*, во время которых изменяли условия зрительной стимуляции, что необходимо для детальной оценки функциональной анатомии коры. В ходе одной сессии осуществлялась непрерывная регистрация сигнала. Было записано 1048 таких сессий для всех кошек (по 7–68 записей на каждое животное). Время начала этих записей выбиралось нами в случайном порядке. Длительность одной сессии составляла от 6 до 10 мин.

Зрительная стимуляция

В 40 сессиях осуществлялась фоновая запись внутреннего сигнала, какие-либо стимулы не применялись. В оставшихся 1008 записях животному в процессе регистрации сигнала предъявлялся зрительный стимул на мониторе с электронно-лучевой трубкой, частота развертки которой составляла 85 Гц.

Стимул представлял собой видеофильм, который проигрывался на экране определенное время, называемое *циклом стимуляции*. Длительность одного такого цикла составляла примерно 1 мин (медианное значение — 59.90 с, интерквартильный размах от 59.89 до 59.90 с). После того как фильм заканчивался, его воспроизведение повторялось (иначе говоря, начинался следующий цикл стимуляции), и так происходило несколько раз, пока сессия не завершится. В фильмах были показаны простейшие геометрические фигуры. В подавляющем числе экспериментов это были решетки с разной пространственной частотой и контрастом.

Выделение оптического сигнала

В результате проведения эксперимента мы получили последовательность цифровых изображений мозга (или *кадров*), сделанных через равные временные интервалы, составляющие 0.125 с. Из этой последовательности изображений нами для инициации анализа

был взят самый первый кадр (см. пример на рис. 1 (а)). На нем мы отметили три области интереса (*region of interest, ROI*), которые обозначены на рис. 1 (а) прямоугольниками с цифрами 1, 2, 3. Область интереса 1 (назовем ее $ROI_{\text{ткань}}$) включала в себя только непосредственно нервную ткань, а также примыкающие к ней капилляры и мелкие артериолы, невидимые невооруженным глазом. Следующая область (рис. 1 (а-1), или $ROI_{\text{сосуд}}$) содержала только крупную артериолу, которая делила видимую часть полушария на две неравные части. Наконец, область 3, (рис. 1 (а-3), или $ROI_{\text{мп}}$) соответствовала межполушарной области. Сигнал от этой области, по всей видимости, отражал вазомоторные колебания в дорсальном сагиттальном синусе, зашумленные твердой мозговой оболочкой.

Те же самые ROI были автоматически отмечены на всех остальных кадрах, полученных в ходе сессии, и для каждого кадра мы рассчитали среднее значение интенсивности отраженного света по каждой из трех ROI. Тем самым на основе временной последовательности кадров получена временная последовательность средних значений отраженных сигналов, или то, как интенсивность отраженного света для конкретной ROI зависит от времени.

От каждой такой зависимости мы оставляли только ту ее часть, которая содержала целое число циклов: она начиналась тогда, когда начинался цикл стимуляции, и заканчивалась, когда другой цикл заканчивался. Затем при помощи метода скользящего среднего с временным окном, равным одному циклу стимуляции, оценивались изолинии наших сигналов, они соответствовали наиболее медленным непериодическим изменениям интенсивности отраженного света. Эти изолинии вычитались из исходных сигналов, и в результате этого выделялись только периодические колебания этой интенсивности (рис. 1 (б, в, г)). Они включали в себя как вызванный ответ коры на зрительный стимул, так и периодические составляющие фоновой активности. Дополнительно мы делили получившиеся сигналы на их среднее по времени, выражая результат в процентах от среднего значения сигнала.

Анализ оптического сигнала

После получения оптического сигнала мы в первую очередь строили его периодограм-

(а)

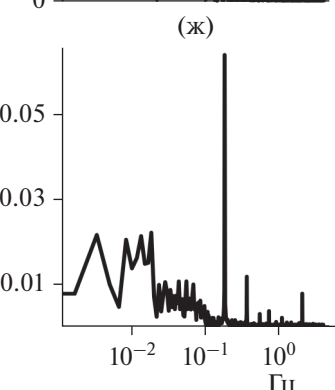
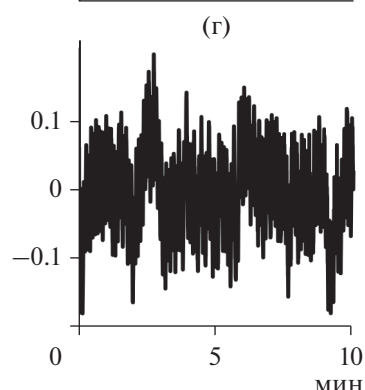
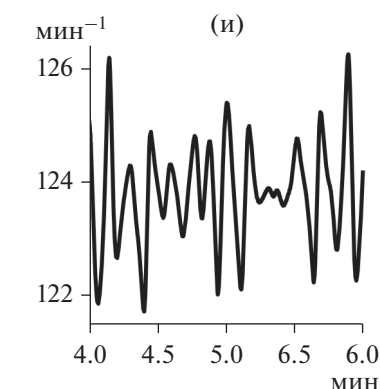
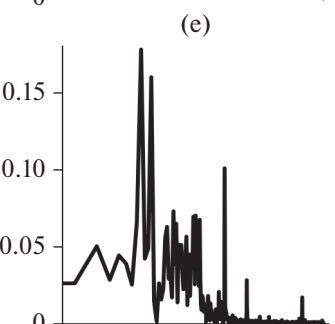
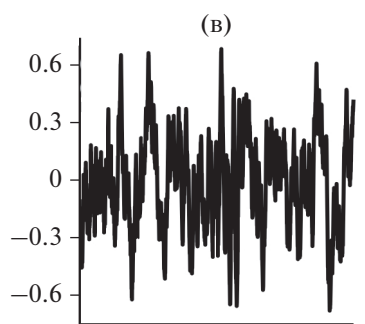
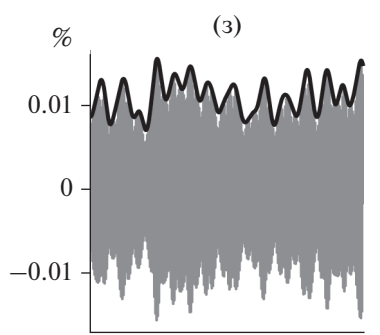
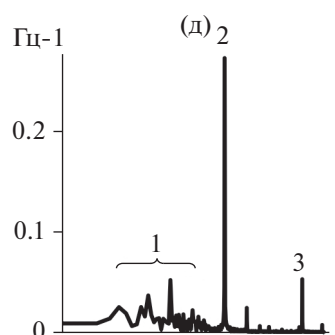
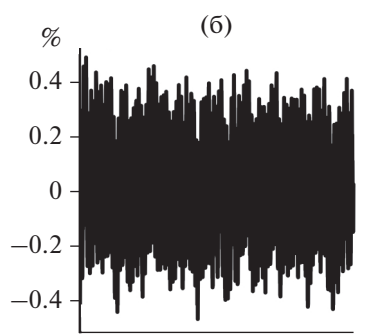
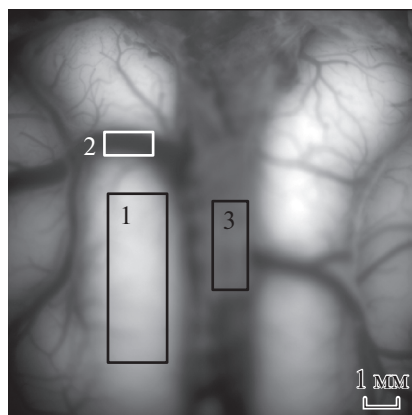


Рис. 1. Пример вазомоторных колебаний. (а) — изображение первичной зрительной коры, зарегистрированное при помощи метода оптического картирования по внутреннему сигналу, на котором прямоугольниками с цифрами 1, 2, 3 отмечены выбранные нами области интереса (ROI): 1 — ROI_{ткань} (ROI в нервной ткани), 2 — ROI_{сосуд} (ROI в сосуде), 3 — ROI_{мп} (ROI из области между полушариями). (б) — динамика внутреннего сигнала, зарегистрированного в нервной ткани (рис. (а), ROI № 1). (в) — динамика сигнала, зарегистрированного в сосуде (рис. (а), ROI № 2). (г) — динамика сигнала, зарегистрированного между полушариями (рис. (а), ROI № 3). На рис. (б), (в), (г) по оси абсцисс отмечено время в мин, по оси ординат — относительное изменение интенсивности отраженного света, %. (д) — плотность спектральной мощности сигнала, зарегистрированного в нервной ткани и изображенного на рис. (б). Цифрами отмечены: 1 — вазомоторные колебания, 2 — дыхательный ритм, 3 — сердечный ритм. (е) — плотность мощности сигнала, зарегистрированного в сосуде и изображенного на рис. (в). (ж) — плотность мощности сигнала, зарегистрированного в области между полушариями и изображенного на рис. (г). На рис. (д), (е), (ж) по оси абсцисс отмечена частота в Гц, по оси ординат — плотность спектральной мощности в Гц⁻¹. (з) — сердечный ритм (серая кривая) и его огибающая (черная кривая). По оси ординат — относительная интенсивность отраженного света, %. (и) — динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС). По оси ординат — ЧСС в ударах/мин. На рис. (з), (и) по оси абсцисс отмечено время в мин. Понятие относительной интенсивности отраженного света определено в Методике.

Fig. 1. An example of vasomotor oscillations. (а) — imaging of the primary visual cortex revealed by means of the intrinsic-signal optical imaging where rectangles with digits denote the following: 1 — neural tissue, 2 — blood vessel, 3 — the region between hemispheres. (б) — dynamics of the intrinsic signal recorded from the neural tissue (Fig. (а), ROI No. 1). (в) — dynamics of the signal recorded from an arteriole (Fig. (а), ROI No. 2). (г) — dynamics of the signal recorded from the region between hemispheres (Fig. (а), ROI No. 3). On fig. (б), (в), (г) abscissa reflects time in minutes while ordinate corresponds to the relative intensity of reflected light, %. (д) — power spectrum density (PSD) of a signal recorded from the neural tissue and shown on Fig. (б). Denoted by digits are: 1 — vasomotor oscillations, 2 — breath rhythm, 3 — heart rhythm. (е) — PSD of a signal recorded from the arteriole and depicted on Fig. (в). (ж) — PSD of a signal recorded between the hemispheres and depicted on Fig. (г). On Fig. (д), (е), (ж) abscissa is for frequency in Hz, ordinate is for PSD in Hz⁻¹. (з) — heart rhythm (grey curve) and its envelope (black curve). Ordinate is for relative intensity of reflected light, %. (и) — dynamics of the heart rate. Ordinate reflects the heart rate in cycles per minute. On Fig. (з), (и) Depicted on abscissa is time in min. Definition of the relative intensity of reflected light is given in Methods.

мы при помощи быстрого преобразования Фурье. Примеры таких периодограмм приведены на рис. 1 (д, е, ж). На них отчетливо видно, что зарегистрированные нами изменения дезоксигемоглобина включают в себя вазомоторные колебания, дыхательный и сердечный ритмы: вазомоторным колебаниям соответствовало широкополосное повышение плотности спектральной мощности на участке 0–0.15 Гц (рис. 1 (д-1)), дыхательному ритму — один большой острый пик (рис. 1 (д-2)) на промежутке от 0.17 до 0.25 Гц и следующие за ним пики на частотах, кратных частоте дыхательного ритма, сердечному ритму — более мелкий пик, наблюдаемый в диапазоне выше 2 Гц (рис. 1 (д-3)).

Все три компонента сигнала располагались в разных частотных диапазонах, а это означает, что их можно выделить из исходного сигнала при помощи различных цифровых фильтров. Вазомоторные колебания были выделены с помощью фильтра Баттерворта десятого порядка с полосой пропускания до 0.15 Гц, а сердечный ритм (рис. 1 (з), серая линия) — с применением фильтра Чебышева I типа четвертого порядка с амплитудой биений в полосе пропускания, не превышающей 0.01 дБ. Полоса пропускания фильтра Чебы-

шева для каждой сессии выбиралась индивидуально на основе анализа периодограмм (рис. 1 (д, е, ж)). Дыхательный ритм мы в работе не рассматривали.

Вазомоторные колебания сердечного ритма

В ряде работ (Machado et al., 2015; Vermeij et al., 2013; Korhonen et al., 2014) были опубликованы сведения о наличии сверхмедленных и медленных изменений сердечного ритма, которые авторы главным образом связывали с влиянием симпатической нервной системы. Так как вазомоторные колебания локальных изменений уровня дезоксигемоглобина (рис. 1 (д-1)) также испытывают модулирующее влияние симпатической нервной системы (Hald et al., 2018), мы исследовали колебания амплитуды и частоты сердцебиения.

Выделение таких колебаний осуществляется при помощи преобразования Гильберта. Оно переводит исходный ритм сердцебиения (рис. 1 (з), серая линия) в некоторую комплексную функцию. Вычисляя модуль такой комплексной функции, можно определить, как менялась по времени огибающая этих ритмов (рис. 1 (з), толстая черная линия), отражавшая изменения их амплитуды. Если

вычислить ее аргумент и взять от него производную, то мы увидим, как меняется во времени частота ритма (рис. 1 (и)).

Все полученные таким образом изменения амплитуды и частоты сердечного ритма мы дополнительно пропускали через фильтр Баттерворта десятого порядка с полосой пропускания до 0.15 Гц.

Отделение вазомоторных колебаний от зрительного вызванного ответа.

Два частотных диапазона вазомоторных колебаний

В результате применения вышеупомянутых процедур мы получили сигналы, которые содержали в себе смесь вызванных зрительных ответов и фоновой активности, главным образом представленной в виде вазомоторных колебаний. Кроме того, и сами вазомоторные колебания не были однородными, в них выделялось два типа: *сверхмедленные (Very-Low-Frequency, VLF) колебания* с частотами до 0.05 Гц и *медленные (Low Frequency, LF) колебания* с частотами от 0.05 до 0.15 Гц. Однако в этом случае мы уже не смогли разделить наш сигнал на отдельные составляющие и поэтому решили построить спектр всего сигнала, используя для этих целей быстрое Фурье-преобразование. Дальнейшие выводы мы делали исключительно на основе анализа этих спектров.

Для такого анализа мы воспользовались тем, что если животному предъявлялся периодический стимул (постоянно повторяющийся фильм), то и вызванный зрительный ответ также должен был иметь периодический характер, а такому сигналу будет соответствовать дискретный спектр, плотность спектральной мощности которого сконцентрирована исключительно на частотах $F_s, 2F_s, 3F_s, \dots$, где F_s — частота, соответствующая одному циклу стимуляции. Назовем этот ряд частот *гармониками зрительной стимуляции*. С другой стороны, вазомоторным колебаниям соответствует непрерывный спектр (Pradhan, Chakravarthy, 2011; см. также рис. 1 (д-1)). А это значит, что плотность спектральной мощности вне гармоник стимуляции будет соответствовать исключительно вазомоторным колебаниям. Исходя из этого соображения мы оценили в нашей спектрограмме: а) площадь под частью спектрограммы, соответствующей частотам до 0.05 Гц, кроме гармоник стимуляции, — это была мощность

сверхмедленных колебаний; б) площадь под частью спектрограммы, соответствующей частотам от 0.05 до 0.15 Гц, кроме гармоник стимуляции, — это была мощность медленных колебаний; в) пиковые значения частот сверхмедленных и медленных колебаний.

Когерентность вазомоторных колебаний

Помимо анализа спектральной мощности мы составляли любые возможные комбинации из двух пар сигналов. Примером таких пар сигналов могут быть: отведение от $ROI_{\text{ткань}}$ — отведение от $ROI_{\text{сосуд}}$, $ROI_{\text{ткань}}$ — $ROI_{\text{мп}}$, $ROI_{\text{ткань}}$ — изменения амплитуды сердечного ритма, $ROI_{\text{сосуд}}$ — ЧСС и так далее.

Для каждой из этих пар мы вычисляли когерентность. Из нее мы брали усредненные значения этой величины отдельно в VLF- и LF-диапазонах частот. Когерентность двух колебаний — это специальный показатель, который отражает, насколько эти колебания протекают синхронно, а значит, имеют общий источник. Когерентность принимает значение от 0 до 1: когерентность, равная 0, соответствует независимым друг от друга колебаниям, а когерентность, равная единице, — их полной синхронности, которая может указывать на наличие общего источника.

Статистическая обработка данных

Обработка цифровых сигналов производилась с помощью интерпретатора Python 3.8; использовались как стандартные расширения numpy, matplotlib, scipy, pandas, sklearn, openpyxl, pingouin, так и созданный в нашей лаборатории дистрибутив imageanalysis, исходный код которого доступен для скачивания по ссылке: https://www.github.com/ser-ik1987/ihna_kozhuhov_image_analysis.

Когда при сглаживании или фильтрации возникали краевые эффекты, то от начала и от конца сигнала удалялось целое число циклов, из-за чего длительность самого сигнала уменьшалась.

Для уменьшения влияния паразитарного шума на полученные результаты значения всех мощностей, зарегистрированных на одном конкретном животном и с одного канала, усреднялись. Статистический анализ данных производился для уже усредненных значений при помощи пакетов scipy 1.6.0, pandas 1.2.0 и pingouin 5.1.0. Все коэффициенты корреляции рассчитывались по Спирману. Мощности ва-

зомоторных колебаний сравнивались друг с другом при помощи непараметрического теста Фридмана (аналога теста ANOVA для повторных измерений). После положительного результата такого теста с целью получения более детальной информации о различиях мощностей в разных измерениях мы дополнительно осуществляли попарное сравнение при помощи критерия Вилкоксона.

При упоминании значений мощности и частоты колебаний мы сначала приводим ее медианное значение, а затем в скобках — 25%-й и 75%-й перцентили.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Пример вазомоторных колебаний

На рис. 1 приведен пример вазомоторных колебаний, зарегистрированных в одном из экспериментов. Мы записали оптический сигнал от областей интереса, которые отмечены на рис. 1 (а) прямоугольниками с цифрами 1, 2, 3. Сами эти сигналы приведены на рис. 1 (б, в, г). На графиках видны вазомоторные колебания, которые особенно четко выявляются в отведениях от сосуда (рис. 1 (в)). Для того чтобы подтвердить их существование, проведено быстрое Фурье-преобразование, после чего построены спектрограммы (рис. 1 (д, е, ж)). На них можно увидеть многократное повышение плотности спектральной мощности на частотах до 0.15 Гц (рис. 1 (д-1)), которое и подтверждает присутствие в нашем сигнале вазомоторных колебаний.

Мы пошли дальше и выделили из оптических сигналов сердечный ритм (рис. 1 (з), серая линия). С помощью преобразования Гильберта мы построили изменения его амплитуды (рис. 1 (з), черная линия) и частоты (рис. 1 (и)). Визуальный анализ подобных изменений также позволяет нам обнаружить, что им свойственны медленные колебания, и такое наблюдение тоже подтверждается при помощи Фурье-преобразования.

Аналогичное повышение плотности спектральной мощности наблюдалось для всех построенных нами спектрограмм как оптического сигнала, так и сердечного ритма, на основании чего можно сделать вывод о том, что вазомоторные колебания были обнаружены нами во всех областях интереса.

Сравнение колебаний, зарегистрированных от разных областей интереса

Мощность колебаний зависит от того, от какого именно отведения эти колебания были зарегистрированы (критерий Фридмана, $p < 10^{-8}$ для сверхмедленных и $p < 10^{-10}$ для медленных колебаний).

На рис. 2 (а) приведено сравнение мощностей сверхмедленных (VLF) колебаний уровня дезоксигемоглобина для трех различных ROI: ткани, сосуда и области между полушариями. Из графиков следует, что наибольшей мощностью, медианное значение которой равно 0.25, а интерквартильный интервал — 0.13–0.46, обладают колебания, зарегистрированные от сосуда, затем идут колебания от ROI_{ткань} с мощностью 0.056 (0.028–0.124), что достоверно меньше, чем колебания в сосуде ($p < 0.000012$). Наконец, наименьшей мощностью, равной 0.019 (0.009–0.028), обладает сигнал от dura matter, что также достоверно меньше, чем мощность сигнала от ROI_{ткань} ($p < 0.0003$).

Такая же закономерность свойственна медленным (LF) колебаниям, несмотря на то, что численные показатели для них другие: для сосудов — 0.30 (0.12–0.68), для ROI_{ткань} — 0.14 (0.06–0.18, $p < 0.0003$), для межполушарной области — 0.013 (0.006–0.028, $p < 0.0000009$). Подобные различия могут быть обусловлены в том числе и техническими особенностями регистрации оптического сигнала, при которых спектральная мощность регистрируемого сигнала прямо пропорциональна площади той части ROI, которая приходится на систему кровообращения. В связи с этим наиболее объективным показателем, как нам кажется, является вклад сверхмедленного ритма в общую мощность колебаний, который определяется как отношение мощности сверхмедленных колебаний на частоте до 0.05 Гц к общей мощности вазомоторных колебаний (рис. 2 (в)).

Вклад сверхмедленных колебаний, зарегистрированных для разных отведений, достоверно отличается друг от друга (критерий Фридмана, $p < 10^{-7}$). В изменениях частоты сердечных сокращений (рис. 2 (в), ЧСС) преобладают колебания в диапазоне, аналогичном VLF-колебаниям вазомоторного сигнала, их вклад составляет 0.71 (0.62–0.76). Также колебания VLF-диапазона преобладают при регистрации в межполушарной области, хотя их вклад достоверно ниже (0.61 (0.46–

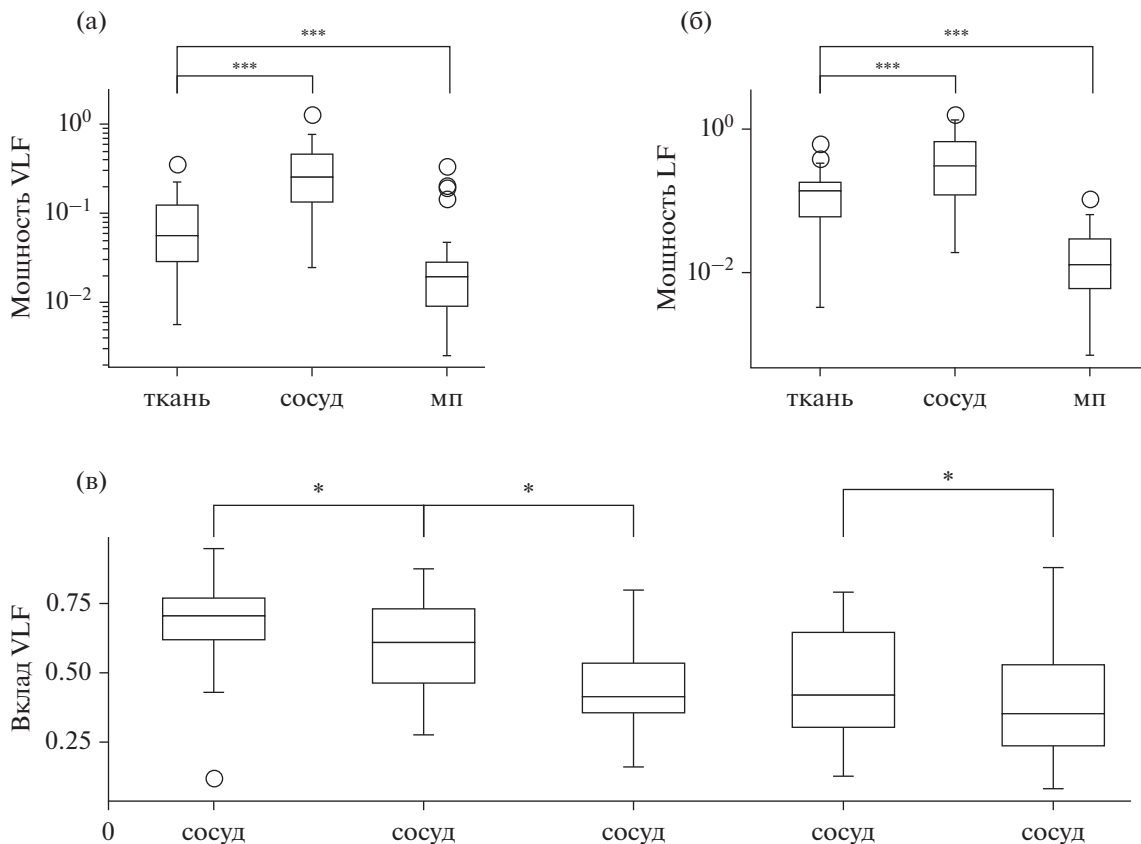


Рис. 2. Диаграммы размаха значений мощности сверхмедленных (VLF) и медленных (LF) вазомоторных колебаний. (а) – мощность VLF-колебаний, (б) – мощность LF-колебаний, (в) – отношение мощности VLF-колебаний к суммарной мощности всех выделенных нами вазомоторных колебаний. По оси абсцисс обозначены параметры вазомоторных колебаний: “ткань” – уровень дезоксигемоглобина в ROI_{ткань}, “сосуд” – уровень дезоксигемоглобина в ROI_{сосуд}, “мп” – уровень дезоксигемоглобина в ROI_{мп}, ЧСС – изменение частоты сердечных сокращений, АСР – изменение амплитуды сердечного ритма. Каждому из приведенных параметров соответствует диаграмма “усатый ящик”; границами ящика служат 25-й и 75-й процентиля (первый и третий квартили). Линия в середине ящика обозначает медианное значение. Белыми кружками отмечены данные, выходящие за границы “усов”, или выбросы. В случае, если выбросы не указываются, то границы усов соответствуют максимальному и минимальному значениям. Везде, где отмечены выбросы, границы усов выбраны таким образом, чтобы расстояние от границ ящика до границ усов было в 1.5 раза больше интерквартильного интервала. Звездочками отмечены достоверные различия: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.005$, *** – $p < 0.0005$.

Fig. 2. Boxplots of spectrum power values of very-low-frequency (VLF) and low-frequency (LF) oscillations. (а) – VLF oscillations power, (б) – LF oscillations power, (в) – ratio of VLF oscillations power to the total power of vasomotor oscillations. Depicted on abscissa are: “ткань” is for the brain tissue, “сосуд” is for the brain vessel, “мп” is for region between the hemispheres, ЧСС – the heart rate, АСР – the heart rhythm amplitude. A boxplot is given for each of the rhythm: its borders are 25th and 75th percentiles or first and third quartiles. Line in the middle reflects median value. White circles depict outliers. Whisker borders correspond to the minimum and maximum values when no outliers present. Whisker size is 1.5 times higher than the interquartile range when some outliers were shown. Stars denote reliability values obtained by the Wilcoxon test: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.005$, *** – $p < 0.0005$.

0.73), $p < 0.04$). Преобладание медленных (LF) колебаний свойственно изменениям амплитуды сердечного ритма (рис. 2 (в), АСР), а также вазомоторным колебаниям, зарегистрированным в сосудах и нервной ткани (рис. 2 (в), сосуд, ткань). В случае изменений амплитуды сердечного ритма вклад VLF-колебаний равен 0.41 (0.35–0.53), что достовер-

но ниже ($p < 0.04$) величины этого вклада в колебаниях, зарегистрированных между полушариями. Вклад сверхмедленных колебаний для сигналов, зарегистрированных в сосудах, и колебаний амплитуды сердечного ритма составляет 0.41 (0.35–0.53) и 0.42 (0.30–0.64) соответственно, и значимо не различается. Вклад сверхмедленных колебаний для вазомоторных

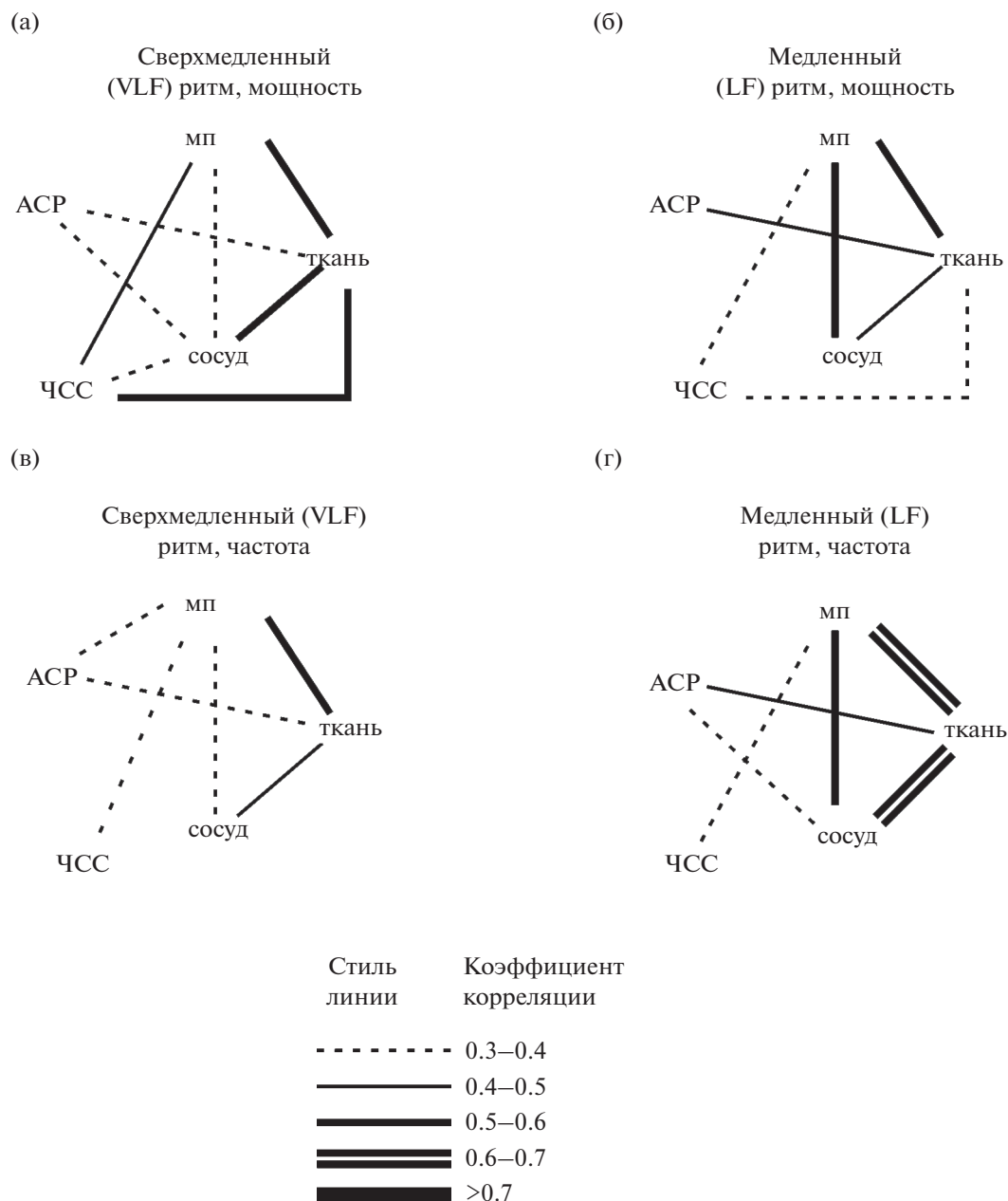


Рис. 3. Коэффициенты корреляции между различными параметрами вазомоторных колебаний: (а) – между спектральными мощностями сверхмедленных ритмов, (б) – между спектральными мощностями медленных ритмов, (в) – между частотами сверхмедленных ритмов, (г) – между частотами медленных ритмов. Обозначения параметров те же, что на рис. 2. Наличие линии, соединяющей два источника, означает, что коэффициент корреляции по Спирману между мощностями или частотами двух колебаний выше, чем 0.3. Стиль и толщина этой линии зависят от того, в каком диапазоне этот коэффициент корреляции находится. Соответствие стиля линии и значения коэффициента корреляции приведено снизу от диаграмм.

Fig. 3. Correlations between oscillations recorded from different sources: (а) – correlations between VLF oscillation powers, (б) – between LF oscillation powers, (в) – between VLF oscillation frequencies, (г) – between LF oscillation frequencies. The source names are the same as in Fig. 2. A line connecting two sources means that the correlation between their oscillations is above 0.3. The line style and width depends on the correlation value in a way shown below the figures.

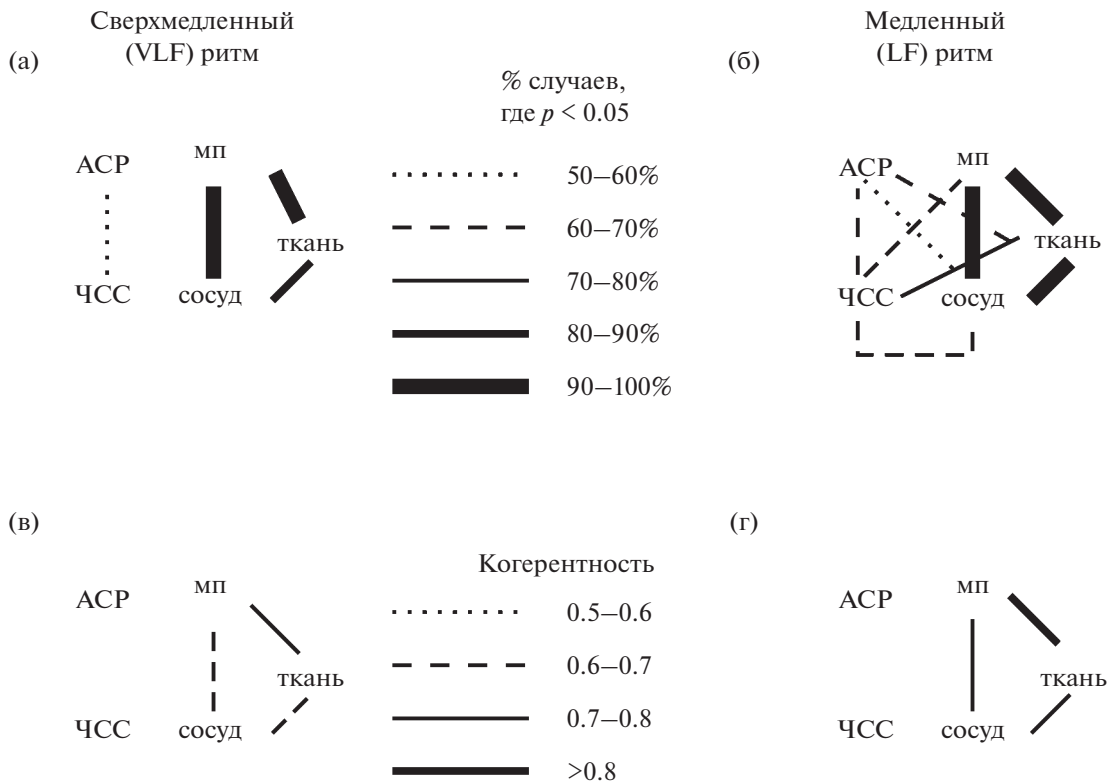


Рис. 4. Значения когерентности для вазомоторных колебаний разных частотных диапазонов. (а) и (в) — когерентность в диапазоне сверхмедленных (VLF) колебаний, (б) и (г) — когерентность в диапазоне медленных (LF) колебаний. На (а) и (б) отмечено, в скольких записях наблюдались достоверные значения когерентности ($p < 0.05$). Стиль и толщина линии зависят от процентного соотношения таких записей так, как это показано на шкале между двумя рисунками. На (в) и (г) графически изображены медианные значения когерентности между двумя различными колебаниями. Стиль линии зависит от данного конкретного медианного значения так, как это показано на шкале между графиками. Обозначения параметров те же, что и на рис. 2.

Fig. 4. Coherence of vasomotor oscillations recorded from different sources. (a) and (в) depict very-low-frequency (VLF) oscillations and (б) and (г) is for low-frequency (LF) oscillations. Depicted on (a) and (б) is fraction of records where coherence was reliably different from zero ($p < 0.05$). The line style and width designates proportion of such records in a way shown between the graphs. Shown on (в) and (г) are median coherence values between oscillations recorded from two penetrations. The line style and width designates such a value in a way shown between the graphs. The source names are the same as in Fig. 2.

колебаний, зарегистрированных в ткани мозга (0.35 (0.23–0.53)), значимо меньше ($p < 0.03$), чем аналогичный показатель для колебаний, зарегистрированных в сосуде: 0.42 (0.30–0.64).

Частоты максимумов (то есть частоты, на которых плотность спектральной мощности была максимальна) для сверхмедленных (VLF) колебаний находились в нижней спектральной области, составляя для нервной ткани 0.008 (0.008–0.039) Гц, для сосуда — 0.025 (0.008–0.042) Гц, для межполушарной области — 0.008 (0.008–0.008) Гц, для АСР — 0.009 (0.008–0.026) Гц, для ЧСС — 0.008 (0.008–0.025) Гц. Для медленных (LF) колебаний они находились в диапазоне около

0.1 Гц: для ткани — 0.092 (0.058–0.109) Гц, для сосуда — 0.075 (0.058–0.108) Гц, для межполушарной области — 0.075 (0.058–0.109) Гц, для АСР — 0.092 (0.075–0.109) Гц, для ЧСС — 0.092 (0.058–0.109) Гц. Частоты колебаний, зарегистрированные в отведениях разных областей, достоверно отличались друг от друга ($p < 0.05$).

Для выявления взаимосвязи между различными типами выявленных нами вазомоторных колебаний мы провели корреляционный анализ их спектральной мощности и частоты, а также вычислили коэффициенты когерентности между разными колебаниями.

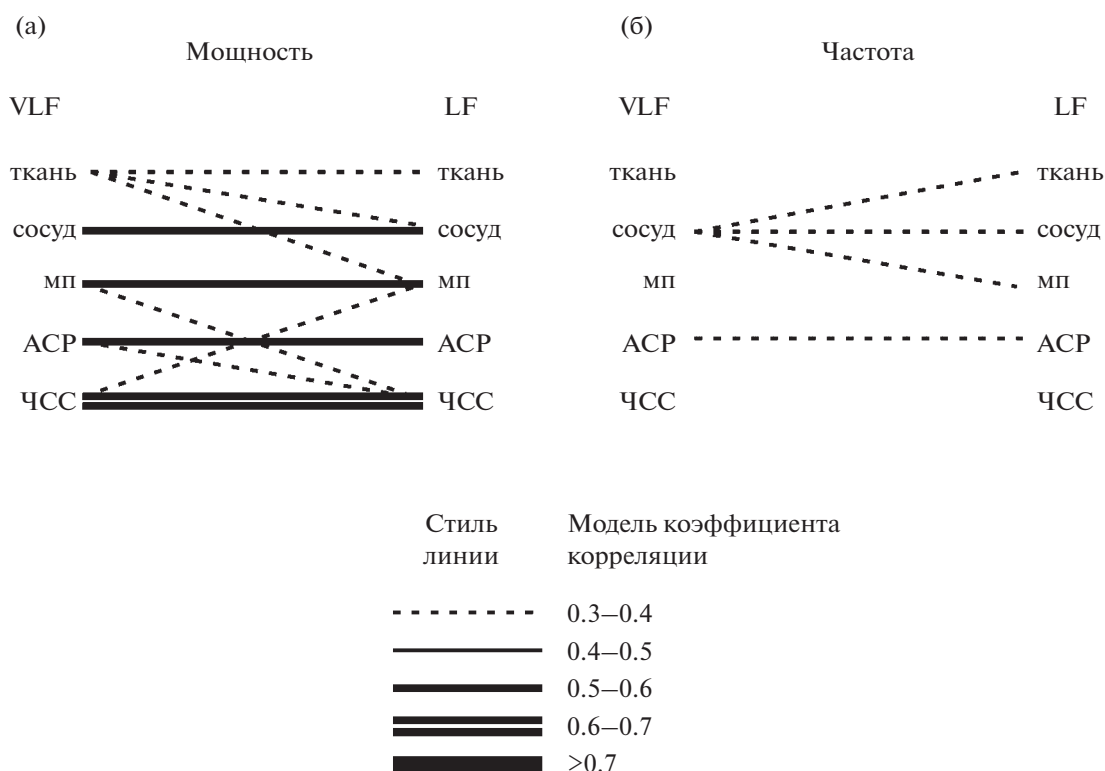


Рис. 5. (а) – Коэффициент корреляции между мощностью сверхмедленных (VLF) и медленных (LF) вазомоторных колебаний. (б) – Коэффициент корреляции между частотой сверхмедленных и медленных вазомоторных колебаний. В каждой из диаграмм левый столбец соответствует параметрам VLF-колебаний, а правый столбец – параметрам LF-колебаний. Обозначения параметров те же, что и на рис. 2. Стиль и толщина линий на диаграмме зависят от величины коэффициента корреляции. Соответствие стиля линии и значения коэффициента корреляции приведено снизу от диаграмм.

Fig. 5. (a) – Correlation between powers of very-low-frequency (VLF) and low-frequency (LF) oscillations. (б) – Correlation between frequencies of VLF and LF oscillations. On each diagram the left column corresponds to VLF oscillations and the right one is for LF oscillations. Source names are the same as in Fig. 2. The line style and line width designates the correlation coefficient range in a way shown below the graphs.

Коэффициент корреляции между характеристиками колебаний, зарегистрированных в различных областях интереса

На рис. 3 (а) приведен коэффициент корреляции между мощностями сверхмедленных колебаний. На нем толстая сплошная линия соответствует коэффициенту, который превышает 0.5. Он свойственен для таких пар параметров, как “ЧСС–ткань”, “ткань–сосуд”, “ткань–мп”. Из этого мы можем сделать вывод о том, что эти колебания действительно могут взаимно влиять друг на друга.

В отличие от сверхмедленных колебаний, медленный (LF) ритм характеризуется более низкими значениями корреляции: значения свыше 0.5 все еще наблюдаются для пар “сосуд–мп”, а также “ткань–мп”, в то время как для пары “ткань–сосуд” он понижается

до 0.471, а для пары “ткань–ЧСС” – и вовсе до 0.322.

В отличие от мощностей, частоты колебаний взаимосвязаны друг с другом по совсем иному принципу. Так, для сверхмедленного (VLF) ритма (рис. 3 (в)) высокие значения коэффициента корреляции (более 0.5) свойственны только паре “ткань–мп” ($r = 0.508$), в то время как для медленных (LF) колебаний (рис. 3 (г)) таких пар гораздо больше: “мп–сосуд”, “мп–ткань”, “сосуд–ткань”, “сосуд–АСР”.

Когерентность между различными колебаниями

На рис. 4 (а, б) отмечено, в скольких случаях между двумя парами колебаний регистрируется достоверная когерентность. Мы видим, что относительно стабильно (более 80%

случаев) когерентность регистрируется только между парами “мп–сосуд”, “мп–ткань”, “сосуд–ткань”, в то время как когерентность сигнала, зарегистрированного в этих областях интереса, с колебаниями частоты и амплитуды сердечного ритма встречается значительно реже.

Соответствующие значения когерентности схематично изображены: для сверхмедленных колебаний – на рис. 4 (в), а для медленных – на рис. 4 (г). Мы можем видеть, что оба типа колебаний характеризуются сравнительно высокими значениями когерентностей (выше 0.6) только в парах “мп–ткань”, “мп–сосуд”, “ткань–сосуд”, причем значения коэффициента когерентности для медленных (LF) колебаний выше, чем для сверхмедленных (VLF).

Корреляции между характеристиками сверхмедленных (VLF) и медленных (LF) колебаний

Выявлена также связь между сверхмедленными и медленными колебаниями. Корреляционные связи между значениями спектральных мощностей вазомоторных колебаний представлены на рис. 5 (а), а между значениями их частот – на рис. 5 (б). На рисунках видно, что между спектральными мощностями VLF- и LF-колебаний наблюдаются высокие (более 0.5) значения коэффициентов корреляции (рис. 5 (а)). Другой интересной особенностью этих взаимодействий является то, что высокие корреляционные коэффициенты связывают спектральные мощности одних и тех же вазомоторных колебаний, относящиеся к LF- и VLF-диапазонам.

В отличие от спектральных мощностей, частоты LF-колебаний слабо коррелируют с частотами VLF-колебаний, значения коэффициентов корреляции между парами значений не превышают 0.4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным литературным данным, вазомоторные колебания представляют собой очень медленные (менее шести циклов в минуту) периодические изменения артериального давления (Julien et al., 1995; Takato et al., 1999; Korhonen et al., 2014), амплитуды и частоты сердцебиения (Takato et al., 1999; Machado et al., 2015; Латанов, Панкова,

2018), скорости кровотока (Julien et al., 1995; Burk, Riva, 1998), диаметра просвета сосудов (Peng et al., 2001; Watanabe et al., 2014), концентрации оксида азота (NO; Burk, Riva, 1998; Peng et al., 2001; Hald et al., 2018), норэпинефрина (Hald et al., 2018) и Ca^{2+} в гладких мышцах эпителия (Peng et al., 2001). Все эти параметры прямо или косвенно связаны как с изменением объема сосудов, так и с соотношением между концентрациями гемоглобина и дезоксигемоглобина в крови (Morone et al., 2017), благодаря чему могут также проявляться и при анализе нейронной активности методами, основанными на регистрации внутреннего сигнала, например, в функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ; Mitra et al., 1997; Vermeij et al., 2013; Korhonen et al., 2014; Tong et al., 2019; Drew et al., 2020) или инфракрасной спектроскопии (Korhonen et al., 2014).

Мы выявили вазомоторные колебания при анализе внутреннего сигнала оптического картирования в различных областях интереса (рис. 1 (д-1)). Схожим методом вазомоторные колебания были выделены и исследованы Мейхью и соавторами (Mayhew et al., 1996). Мы также выделили вазомоторные колебания амплитуды и частоты (рис. 1 (и)) сердечного ритма, которые были обнаружены и исследованы ранее (Takato et al., 1999; Machado et al., 2015; Латанов, Панкова, 2018).

Типы вазомоторных колебаний

Обычно в нормальном физиологическом состоянии у животных выделяются два частотных диапазона колебаний (Julien et al., 1995; Pradhan, Chakravarthy, 2011; Vermeij et al., 2013; Watanabe et al., 2014; Machado et al., 2015): сверхмедленные (VLF) колебания с частотой до 0.05 Гц и медленные (LF) колебания с частотой от 0.05 до 0.15 Гц. Тех же самых обозначений мы придерживались и в наших экспериментах.

Некоторые исследователи (Julien et al., 1995; Vermeij et al., 2013; Watanabe et al., 2014; Smirni et al., 2019) приходят к выводу о том, что сверхмедленный и медленный ритмы – это два различных колебательных процесса, которые имеют разные источники. Например, Джулиен с соавт. (Julien et al., 1995) продемонстрировал, что VLF- и LF-колебания соответствуют двум четким пикам на спектрограмме. В другой работе (Vermeij et al., 2013) было показано, что на VLF- и LF-ритмы

по-разному влияют стресс и когнитивная нагрузка. Ватанабе и соавт. (Watanabe et al., 2014) пришли к заключению, что симпатическая нервная система по-разному модулирует VLF- и LF-ритмы. Наконец, использование вейвлет-анализа позволило установить, что за генерацию VLF- и LF-колебаний отвечают разные механизмы (Smirni et al., 2019).

В нашем исследовании мы получили, что частоты VLF-колебаний очень слабо коррелируют с частотами LF-колебаний (рис. 5 (б)), несмотря на то, что мощности этих колебаний очень сильно друг с другом взаимосвязаны (рис. 5 (а)). Кроме этого, мощности и частоты LF-колебаний, взятых от разных отведений, коррелируют друг с другом не так, как это делают аналогичные показатели для VLF-колебаний (рис. 3). Наконец, медленный и сверхмедленный ритмы имеют разную локализацию: сверхмедленные колебания в большей степени проявляются в изменениях ЧСС, а медленные — в изменениях уровня дезоксигемоглобина тканей (рис. 2 (в)). Таким образом, наши данные подтверждают сделанные в некоторых работах выводы о различных источниках этих типов ритмов (Julien et al., 1995; Vermeij et al., 2013; Watanabe et al., 2014; Smirni et al., 2019).

Вазомоторные колебания можно классифицировать не только по своим частотным диапазонам, но еще и по способу регистрации. Дело в том, что в имеющихся литературных данных достоверно установлено два главных источника их формирования. Одним из них являются клетки гладкой мускулатуры артериол. Каждая такая клетка обладает несколькими осцилляторами, которые позволяют генерировать колебания разных частотных диапазонов (Peng et al., 2001; Pradhan, Chakravarthy, 2011; Hald et al., 2018; Smirni et al., 2019). После того как эти колебания сгенерированы, они могут синхронизироваться друг с другом, а также распространяться вдоль русла сосуда за счет щелевых контактов между мышечными клетками, а также за счет движения кровотока (Pradhan, Chakravarthy, 2011; Hald et al., 2018; Tong et al., 2019). Параллельно с таким источником также действует и другой источник осцилляций, который непосредственно связан с работой симпатической нервной системы и отвечает за возникновение вазомоторных колебаний амплитуды и частоты сердечного ритма (Julien et al., 1995; Machado et al., 2015).

В настоящей работе для выяснения источника вазомоторных колебаний был проведен анализ когерентности между ними (рис. 4). Этот анализ показал отсутствие значительной когерентности между колебаниями амплитуды и частоты сердечного ритма с одной стороны и локальными колебаниями уровня дезоксигемоглобина с другой. Это подтверждает наличие в нашей системе двух различных источников VLF-колебаний и двух источников LF-колебаний.

Однако, несмотря на отсутствие когерентностей между этими двумя параметрами, их мощности очень хорошо друг с другом коррелировали (рис. 3). Это может указывать на наличие общего источника, осуществляющего одновременную модуляцию обоих колебаний. Этим источником может быть симпатическая нервная система, что находит подтверждение в современной литературе (Hald et al., 2018; Julien et al., 1995; Korhonen et al., 2014; Латанов, Панкова, 2018).

Практическое применение полученных результатов

Метод оптического картирования по внутреннему сигналу позволяет зарегистрировать вазомоторные колебания в каждом пикселе карты. В результате мы получили 262 144 сигнала, по одному для каждого пикселя. Каждый из этих сигналов представляет собой изменение во времени относительной концентрации дезоксигемоглобина в некотором пикселе. В нашей работе мы показали (рис. 1), что компонентами этих сигналов являются сверхмедленные и медленные вазомоторные колебания. Вклад колебаний разной частоты в результирующий сигнал зависит от того, относится ли тот или иной пиксель к нервной ткани или к кровеносному сосуду (рис. 2). В то же время колебания, зарегистрированные в кровеносном сосуде, и колебания, зарегистрированные в нервной ткани, обладают высокой степенью когерентности (Mauhew et al., 1996) (см. также рис. 4).

Существуют специальные методики, которые позволяют сигнал в каждом пикселе представить в виде суммы нескольких независимых компонент. К таким методикам относят метод главных компонент (Sintsov et al., 2018), а также метод независимых компонент (Huvarinen et al., 2001). Сами эти сигналы являются общими для всех пикселей карты. Од-

нако их вклад в результирующий сигнал, или “вес”, уникален для каждого пикселя.

Основываясь на наших данных, мы можем сделать следующие предположения: а) поскольку между вазомоторными колебаниями, зарегистрированными на разных участках карты, имеет место высокая когерентность, а их взаимосвязь с сигналом, вызванным нейронной активностью, слаба, то сверхмедленные и медленные колебания могут быть выделены в отдельные независимые компоненты; б) поскольку процентное соотношение между этими колебаниями различается для кровеносного сосуда и для нервной ткани, то и набор вкладов различных компонент для этих двух участков также будет отличаться.

Таким образом, на основе полученных данных мы предполагаем применение в нашей дальнейшей работе следующей обработки функциональных карт. Сначала из исходного многомерного сигнала выделяются независимые компоненты, а каждый пиксель характеризуется уникальным набором коэффициентов или вкладов этих компонент. Затем на основе различий между этими вкладами отбираются только те пиксели, которые принадлежат исключительно нервной ткани. И, наконец, для анализа сигнала берутся только те компоненты, которые не соответствуют вазомоторным колебаниям. Мы предполагаем, что предложенный нами способ обработки сигналов позволит построить более точные функциональные карты мозга, чем применяемый в настоящее время метод на основе Фурье-анализа (Kalatsky, Stryker, 2003) и последующего выделения прямоугольной ROI.

ВЫВОДЫ

1. В проведенных нами экспериментах были зарегистрированы корковый ответ и вазомоторные колебания, для каждой из составляющих которых был предложен оптимальный режим фильтрации.

2. Вазомоторные колебания, зарегистрированные в области нервной ткани и сосудов, обладают различными амплитудными и спектральными характеристиками.

3. Между параметрами обоих типов вазомоторных сверхмедленных и медленных колебаний, зарегистрированных в области нервной ткани и сосудов, с помощью анализа корреляций и когерентности обнаружены высокозначимые взаимосвязи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бугрова В.С., Бондарь И.В.* Устойчивость функциональных доменов ориентационной и дирекциональной чувствительности первичной зрительной коры кошки к воздействию пропифола. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2019. 69(2): 218–229.
- Латанов А.В., Панкова Н.Б.* Использование метода БОС-коррекции для оптимизации функционального состояния организма человека при высокогорном восхождении. Экология человека. 2018. 4: 22–29.
- Bonhoeffer T., Grinvald A.* Iso-Orientation Domains in Cat Visual Cortex are Arranged in Pinwheel-Like Patterns. Nature. 1991. 353(6343): 429–431.
- Burk D.G., Riva C.E.* Vasomotion and spontaneous low-frequency oscillations in blood flow and nitric oxide in cat optic nerve head. Microvasc. Res. 1998. 55(1): 103–112.
- Chung D.Y., Oka F., Jin G., Harriott A., Kura S., Aykan S.A., Qin T., Edmiston W.J.3rd, Hang L., Yaseen M.A., Sakadzic S., Boas D.A., Whalen M.J., Ayata C.* Subarachnoid Hemorrhage Leads to Early and Persistent Functional Connectivity and Behavioral Changes in Mice. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2021. 41(5): 975–985.
- Drew P.J., Mateo C., Turner K.L., Kleinfeld D.* Ultraslow oscillations in fMRI and Resting-State Connectivity: Neuronal and Vascular Contributions and Technical Confounds. Neuron. 2020. 107(5): 782–804.
- Friedman R.M., Chehade N.G., Roe A.W., Charbawie O.A.* Optical Imaging Reveals Functional Domains in Primate Sensorimotor Cortex. Neuroimage. 2020. 221: 117188.
- Julien C., Zhang Z.Q., Cerutti C., Barres C.* Hemodynamic analysis of arterial pressure oscillations in conscious rats. J. Auton. Nerv. Syst. 1995. 50(3): 239–252.
- Hald B.O., Sorensen R.B., Sorensen P.G., Sorensen C.M., Jacobsen J.C.B.* Stimulation history affects vasomotor responses in rat mesenteric arterioles. Pflugers Arch. 2019. 471(2): 271–283.
- Hyvarinen A., Karhunen J., Oja E.* Independent Component Analysis. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2001. 481 p.
- Kalatsky V.A., Stryker M.P.* New paradigm for optical imaging: temporally encoded maps of intrinsic signal. Neuron. 2003 May 22; 38(4): 529–45. PMID:

- [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00286-112765606](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00286-112765606)
- Korhonen V., Hiltunen T., Myllyla T., Wang X., Kantola J., Nikkinen J., Zang Y.-F., LeVan P., Kiviniemi V. Synchronous multiscale neuroimaging environment for critically sampled physiological analysis of brain function: hepta-scan concept. *Brain Connect.* 2014. 4(9): 677–689.
- Kozhukhov S.A., Ivanov R.S., Bugrova V.S., Verkhlyutov V.M., Ushakov V.L. Functional Asymmetry of Local Connections in V1 Orientation Tuning. *Procedia Computer Science.* 2020. 169: 620–639.
- Lu H.D., Chen G., Cai J., Roe A.W. Intrinsic-Signal Optical Imaging of Visual Brain Activity: Tracking of Fast Cortical Dynamics. *Neuroimage.* 2001. V. 148. P. 160–168.
- Machado C.M., Estevez M., Perez-Nellar J., Schiavi A. Residual vasomotor activity assessed by heart rate variability in a brain-dead case. *BMJ Case Rep.* 2015. bcr2014205677.
- Mayhew J.E.W., Askew S., Zheng Y., Porrill J., Westby G.W.M., Redgrave P., Rector D.M., Harper R.M. Cerebral Vasomotion: a 0.1 Hz-Oscillation in Reflected Light Imaging of Neural Activity. *Neuroimage.* 1996. 4(4 Pt 1): 183–193.
- Mitra P.P., Ogawa S., Hu X., Ugurbil K. The nature of spatiotemporal changes in cerebral hemodynamics as manifested in functional magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.* 1997. 37(4): 511–518.
- Morone K.A., Neimat J.S., Roe A.W., Friedman R.M. Review of Functional and Clinical Relevance of Intrinsic Signal Optical Imaging in Human Brain Mapping. *Neurophotonics.* 2017. 4(3): 031220.
- Parawer-Curry J.A., Jahnvi J., Licht D.J., Yodh A.G., Cohen A.S., White B.R. Variability in Atlas Registration of Optical Intrinsic Signal Imaging and its Effect on Functional Connectivity Atlas. *J. Opt. Soc. Am. A. Opt. Image Sci. Vis.* 2021. 38(2): 245–252.
- Pradhan R.K., Chakravarthy V.S. Informational Dynamics of Vasomotion in Microvascular Networks: a Review. *Acta. Physiologica.* 2011. 201: 193–218.
- Peng H., Matchkov V., Ivarsen A., Aalkjaer C., Nilsson H. Hypothesis for the initiation of vasomotion. *Circ. Res.* 2001. 88(8): 810–815.
- Schwartz T.H., Bonhoeffer T. In vivo optical mapping of epileptic foci and surround inhibition in ferret cerebral cortex. *Nature Medicine.* 2001. V. 7. № 9. P. 1063–1067.
- Sintsov M., Suchkov D., Khazipov R., Minlebaev M. Developmental Changes in Sensory-Evoked Intrinsic Signals in the Rat Barrel Cortex. *Front. Cell. Neurosci.* 2017. V. 11. Art. 392.
- Sintsov M.Yu., Suchkov D., Minlebaev M.G. Detection of Intrinsic Optical Signals in the Somatosensory Cortex of Neonatal Rats by Principal Component Analysis. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2018. V. 48. № 5. P. 551–556.
- Smirni S., McNeilly A.D., MacDonald M.P., McCrimmon R.J., Khan F. In-vivo correlations between skin metabolic oscillations and vasomotion in wild-type mice and in a model of oxidative stress. *Sci. Rep.* 2019. 9(1): 186.
- Tanaka S., Miyashita M., Wakabayashi N., O’Hashi K., Tani T., Ribot J. Development and Reorganization of Orientation Representation in the Cat Visual Cortex: Experience-Dependent Synaptic Rewiring in Early Life. *Front. Neuroinform.* 2020. 14: 41.
- Takato R., Majahalme S., Tuomisto M., Turjanmaa V. Circadian profile of low-frequency oscillations in blood pressure and heart rate in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1999. 12(9 Pt 1): 874–881.
- Tang R., Song Q., Li Y., Zhang R., Cai X., Lu H.D. Curvature-Processing Domains in Primate V4. *Elife.* 2020. 9: e57502.
- Tong Y., Hocke L.M., Friedrick B.B. Low Frequency Systemic Hemodynamic “Noise” in Resting State BOLD fMRI: Characteristics, Causes, Mitigation, Strategies and Applications. *Front. Neurosci.* 2019. 13: 787.
- Townsend L.B., Jones K.A., Dorsett C.R., Philpot B.D., Smith S.L. Deficits in Higher Visual Area Representations in a Mouse Model of Angelman Syndrome. *J. Neurodev. Disord.* 2020. 12(1): 28.
- Shumikhina S.I., Bondar I.V., Svinov M.M. Dynamics of Stability of Orientation Maps Recorded with Optical Imaging. *J. Neurosci.* 2018. 37(1): 49–60.
- Vermeij A., Meel-van den Abeelen A.A.S., Kessels R.P.C., van Beek A.H.E.A., Claassen J.A.H.R. Very-Low-Frequency Oscillations of Cerebral Hemodynamics and Blood Pressure are Affected by Aging and Cognitive Load. *Neuroimage.* 2013. 85(Pt. 1): 608–615.
- Watanabe S., Amiya E., Watanabe M., Takata M., Ozeki A., Watanabe A., Kawarasaki S., Nakao T., Hosoya Y., Nagata K., Nagai R., Komuro I. Elevated C-reactive Protein Levels and Enhanced High Frequency Vasomotion in Patients with Ischemic Heart Disease during Brachial Flow-Mediated Dilation. *PLoS One.* 2014. 9(10): e110013.
- Xie H., Chung D.Y., Kura S., Sugimoto K., Aykan S.A., Wu Y., Sakadzic S., Yaseen M., Boas D.A., Ayata C. Differential Effects of Anesthetics on Resting State Functional Connectivity in the Mouse. *Neuroimage.* 2020. 204: 116001.

APPLICATION OF INTRINSIC-SIGNAL OPTICAL IMAGING FOR ANALYSIS OF NEURONAL ACTIVITY IN THE CORTEX. VASOMOTOR OSCILLATIONS**S. A. Kozhukhov^{a, #}, K. A. Saltykov^a, and I. V. Bondar^a***^aLaboratory of physiology of sensory systems, the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia**[#]e-mail: sergei.kozhukhov@ihna.ru*

The intrinsic-signal optical imaging is widely used in modern research of the mammalian brain. However its main disadvantage is presence of vasomotor oscillations that are recorded simultaneously with cortex activity. Such oscillations complicate extraction and analysis of useful signal and may result to erroneous interpretation of obtained results. In the present research we revealed that vasomotor oscillations recorded from the blood vessel differ from oscillations recorded from the neural tissue by amplitude as well as by the spectrum shape. Moreover, both of them contain highly coherent constituents. These properties may be used for improving the methods of extraction of neural activity from the intrinsic optical signal.

Keywords: primary visual cortex, intrinsic-signal optical imaging, very-low-frequency and low-frequency vasomotor oscillations

ИНФОРМАЦИЯ

ОПЕЧАТКИ, ЗАМЕЧЕННЫЕ В “ЖУРНАЛЕ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИМ. И.П. ПАВЛОВА”, ТОМ 72, № 5, 2022

DOI: 10.31857/S0044467722060132

Страница	Столбец	Строка	Напечатано	Следует читать
686	Правый	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ Дополнительные материалы см. https://jvnd.ru/supplemental-materials/	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ Дополнительные материалы см. https://jvnd.ru/supplemental-materials/ ФИНАНСИРОВАНИЕ Исследования были проведены с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения при финансовой поддержке Российской Федерацией, грант No. 075-15-2021-673.
726	Левый	18 строка сверху	Конфликт интересов: авторы не сообщают о конфликте интересов.	Конфликт интересов: авторы не сообщают о конфликте интересов. ФИНАНСИРОВАНИЕ Исследования были проведены с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения при финансовой поддержке Российской Федерацией, грант No. 075-15-2021-673.