
СОДЕРЖАНИЕ

Том 72, номер 1, 2022

Обзоры и теоретические статьи

Коррекция стресс-индуцированных состояний сенсорными воздействиями, автоматически модулируемыми эндогенными ритмами человека

А. И. Федотчев

3

Мю-ритм в современных исследованиях: теоретические и методологические аспекты

Е. В. Ларионова, Ж. В. Гарах, Ю. С. Зайцева

11

Механизмы функционирования коннектома, включающего неокортекс, гиппокамп, базальные ганглии, мозжечок и таламус

И. Г. Силькис

36

Нейротехнологии нефармакологической терапии нарушений сна

В. Б. Дорохов, А. Н. Пучкова

55

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Ассоциации между полиморфизмом STin2VNTR гена транспортера серотонина и характеристиками внимания при старении зависят от интеллектуальной среды профессиональной деятельности

Н. В. Вольф, Е. Ю. Приводнова

77

Предпосылки и особенности использования воображения движения и интерфейса мозг-компьютер в реабилитации при детском церебральном параличе

И. Р. Федотова, П. Д. Бобров

87

Экспериментальная патология высшей нервной деятельности

Вклад наружной части бледного ядра в осцилляторную активность моторных нейросетей в экспериментальной модели болезни Паркинсона

М. В. Морозова, Е. С. Бражник, И. Е. Мысин, Л. Б. Попова, Н. И. Новиков

100

Эффекты пренатального воздействия экзогенного гонадотропина на развитие мозга у мышей

С. В. Окотруб, И. Н. Рожкова, Е. Ю. Брусенцев, А. М. Горностаева, Д. С. Рагаева, Э. А. Чуйко, С. Я. Амтиславский

117

Нейрофилософия

Субъективное время: природа и нейробиологические механизмы

В. Я. Сергин

130

Contents

Vol. 72, No. 1, 2022

Reviews and theoretical articles

- Correction of stress-induced states via sensory stimulation automatically modulated by human endogenous rhythms
A. I. Fedotchev 3
- Mu-rhythm in contemporary research: theoretical and methodological aspects
E. V. Larionova, Zh. V. Garakh, Y. S. Zaytseva 11
- Mechanisms of functioning of a connectome that includes the neocortex, hippocampus, basal ganglia, cerebellum and thalamus
I. G. Silkis 36
- Neurotechnologies of non-pharmacological sleep disorders therapy
V. B. Dorokhov, A. N. Puchkova 55
-

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

- Associations between the STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene and the characteristics of attention during aging depend on the intellectual environment of professional activities
N. V. Volf, E. Y. Privodnova 77
- Foundation and aspects of using motor imagery and brain computer interfaces in rehabilitation of children with cerebral palsy
I. R. Fedotova, P. D. Bobrov 87
-

Experimental pathology of higher nervous activity

- Contribution of the external globus pallidus in basal ganglia circuit oscillatory activity in behaving rodent model of Parkinson's disease
M. V. Morozova, E. S. Brazhnik, I. E. Mysin, L. B. Popova, N. I. Novikov 100
- Effects of prenatal gonadotropin treatment on the development of the brain in mice
S. V. Okotrub, I. N. Rozhkova, E. Yu. Brusentsev, A. M. Gornostaeva, D. S. Ragaeva, E. A. Chuyko, and S. Ya. Amstislavsky 117
-

Neurophilosophy

- Subjective time: nature and neurobiological mechanisms
V. Ya. Sergin 130
-
-

УДК 612.821:612.822.3

КОРРЕКЦИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ СЕНСОРНЫМИ ВОЗДЕЙСТВИЯМИ, АВТОМАТИЧЕСКИ МОДУЛИРУЕМЫМИ ЭНДОГЕННЫМИ РИТМАМИ ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. А. И. Федотчев^{1,*}

¹ Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФГБУН
ФИЦ “Пушкинский научный центр биологических исследований РАН”, Пушкино, Россия

*e-mail: fedotchev@mail.ru

Поступила в редакцию 18.01.2021 г.

После доработки 29.03.2021 г.

Принята к публикации 26.04.2021 г.

Рассматривается динамика развития перспективного подхода к коррекции стресс-индуцированных состояний человека – адаптивной нейростимуляции. Подход заключается в предъявлении сенсорной стимуляции, автоматически модулируемой собственными ритмическими процессами человека, такими как ритм дыхания, ритм сердцебиений и ритмы электроэнцефалограммы (ЭЭГ). На многочисленных примерах показано, что самонастройка в реальном времени параметров стимуляции этими ритмами приводит к высокой персонализации лечебных воздействий и повышению их эффективности при подавлении стресс-индуцированных состояний. На основании рассмотренных публикаций обоснованы преимущества данного подхода при разработке инновационных технологий, использующих комплексную обратную связь от эндогенных ритмов человека для коррекции широкого спектра функциональных расстройств.

Ключевые слова: сенсорная стимуляция, замыкание обратной связи, автоматическая модуляция, ритмы ЭЭГ, ритм сердцебиений, ритм дыхания, самонастройка параметров стимуляции, коррекция функциональных расстройств

DOI: 10.31857/S0044467721060034

В современных условиях организм человека испытывает непрерывные воздействия острого и хронического стресса, которые приводят к формированию множественных стресс-индуцированных функциональных расстройств (Есин и др., 2020). При хроническом комплексном действии производственных, социальных и психоэмоциональных стрессовых факторов происходит нарушение механизмов адаптации, отказ защитных систем организма и развитие сначала стойких функциональных нарушений, а затем и серьезных болезней (Dillon et al., 2016). В кризисные периоды развития общества, характеризующиеся повышенными требованиями к мобилизации адаптационного потенциала и риском потери стабильного места работы, материального и социального статуса, разработка немедикаментозных методов своевременной коррекции функциональных нарушений, вызванных стрессом, считается особенно актуальной задачей (Леонова, 2016; Can et al., 2020).

В условиях пандемии COVID-19 особую тревогу специалистов вызывает рост таких стресс-вызванных расстройств, как посттравматическое стрессовое расстройство и синдром профессионального выгорания (Restauri, Sheridan, 2020). Значимыми стрессогенными факторами являются потенциальная опасность заражения вирусом, информационное освещение событий в СМИ, изменение привычного уклада жизни и экономические последствия эпидемии (Быховец, Коган-Лернер, 2020). Среди наиболее распространенных признаков посттравматического стрессового расстройства и профессионального выгорания выделяются такие, как психологическая дезадаптация и депрессия, субъективное ощущение беспомощности и тревожности, потеря трудовой мотивации и отрицательные переживания относительно результатов своего труда (Нагорнова, 2019; Петриков и др., 2020). Крайне важной в этих условиях является своевременная психотерапевтическая коррекция функциональ-

ных состояний, формируемых под влиянием стресса (Соловьева и др., 2020).

Технологии нейробиоуправления в коррекции стресс-индуцированных расстройств

Анализ литературы показывает, что наиболее разработанными средствами коррекции стресс-индуцированных расстройств являются технологии биоуправления с обратной связью, или нейробиоуправления. Показано, что они могут успешно применяться для преодоления повседневного стресса и тревожности (Kotozaki et al., 2014; Goessl et al., 2017), используются в комплексных программах управления стрессом (DeWitte et al., 2019), широко применяются при лечении посттравматических стрессовых расстройств (Chiba et al., 2019; Steingrimsson et al., 2020; Leem et al., 2020), а также синдрома профессионального выгорания (Reed et al., 2020; Kasem et al., 2020). В этих технологиях человеку предъявляются сенсорные стимулы (зрительные, слуховые, тактильные, электрические), отражающие текущую активность определенных нервных структур, которые лежат в основе его поведения или патологии (Papo, 2019; Hampson et al., 2020). Замыкание сигналов обратной связи от собственных биоэлектрических потенциалов человека позволяет выявлять причинные взаимоотношения между мозговой активностью и поведением, обеспечивая такие преимущества технологий нейробиоуправления, как высокая персонализация лечебных процедур и возможность обучения осознанной регуляции физиологических функций, в норме регулируемых непроизвольно (Sitaram et al., 2017; Джос, Меньшикова, 2019).

Несмотря на отмеченные достоинства, существенный недостаток технологий нейробиоуправления заключается в том, что значительное число (до 30%) пациентов не могут обучиться навыку осознанной модификации собственных биопотенциалов для достижения требуемых лечебных эффектов, а остальные нуждаются в очень длительном обучении (Alkoby et al., 2017). Судя по недавним обзорам, данная “проблема необучаемости” обусловлена трудностью корректного декодирования мысленных команд и использованием неэффективных стратегий обучения (De Vico Fallani, Bassett, 2019), а также зависимостью успешности обучения от мотивации и настроения человека (Kadosh, Staunton, 2019).

Таким образом, в основе недостаточной эффективности технологий нейробиоуправления, использующих сенсорные сигналы обратной связи от собственных биопотенциалов человека для формирования навыка произвольной регуляции физиологических функций, лежат факторы, так или иначе связанные с необходимостью осознания и адекватного использования этих сигналов. Следовательно, для повышения эффективности нейроинтерфейсов требуются альтернативные подходы к организации обратной связи, исключающие осознанную обработку предъявляемых сенсорных стимулов.

От адаптивного биоуправления к адаптивной нейростимуляции: автоматическая модуляция сенсорной стимуляции ритмическими процессами человека

Такой подход, позже получивший название “адаптивная нейростимуляция” (Zanos, 2019), был предложен в пионерских исследованиях Н.П. Бехтеревой, которая разработала методику прерывистой фотостимуляции человека в ритме собственных биопотенциалов его мозга (Бехтерева, Усов, 1960). Было показано, что ритмическая световая стимуляция, автоматически модулируемая электрическими сигналами мозга пациента, приводит к росту мощности альфа-ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и является более эффективным видом функциональной нагрузки, чем обычные виды фотостимуляции. Говоря о преимуществах автоматической модуляции сенсорных воздействий собственными биопотенциалами мозга человека, Н.П. Бехтерева считала такие воздействия “очень щадящими, очень эффективными и аналогичными собственным защитным механизмам мозга и организма” (Бехтерева, 1990).

Впоследствии были теоретически обоснованы преимущества автоматической модуляции сенсорных воздействий не только ритмами ЭЭГ, но и другими ритмическими процессами человека, такими как ритм дыхания и ритм сердцебиений (Федотчев, 1996). Действительно, все эти ритмические процессы тесно взаимосвязаны и являются источником жизненно важных для человека interoцептивных сигналов (Gentsch et al., 2019; Gibson, 2019). Эндогенные ритмы составляют основу гомеостатической устойчивости и эффективности физиологических процессов (Riganello et al., 2019), участвуют в ритмическом облегчении сенсорной обработки (Haegens, Zion

Таблица 1. Развитие методов адаптивной нейростимуляции, успешно использующих автоматическую модуляцию сенсорной стимуляции ритмическими процессами человека для коррекции стресс-индуцированных состояний

Table 1. Development of adaptive neurostimulation methods that successfully use automatic modulation of sensory stimulation by human rhythmic processes to correct stress-induced states

Цель исследования	Модальность воздействий	Модулирующий ритм	Ссылка
Коррекция стресс-вызванных осложнений беременности	Классическая музыка	Тета-, альфа- и бета-ритмы ЭЭГ	Федотчев, Ким, 2009
Коррекция стресс-индуцированных состояний	Фиксированные частоты звука и света	Тета- и альфа-ЭЭГ- осцилляторы	Федотчев, Бондарь, 2008
Коррекция состояний тревоги и стресса	Музыкаподобная стимуляция	Ритмы сердца и дыхания	Cheung et al., 2016
Коррекция стресс-индуцированных состояний	Музыкаподобная стимуляция	Альфа-ЭЭГ- осцилляторы	Федотчев и др., 2016
Лечение посттравматического стресса	Акустические стимулы	Доминирующие ЭЭГ- ритмы	Tegeler et al., 2017
Лечение посттравматического стресса	Акустические стимулы	Доминирующие ЭЭГ- ритмы	Shaltout et al., 2018
Коррекция стресс-индуцированных состояний	Музыкаподобная стимуляция	Альфа-ЭЭГ-осцилляторы + ритм сердца	Федотчев и др., 2018
Коррекция стресс-индуцированных состояний	Ритмическая световая стимуляция	Нативная ЭЭГ	Федотчев, 2019
Коррекция стресс-индуцированных состояний	Музыкаподобная + ритмическая световая стимуляция	Альфа-ЭЭГ- осцилляторы + ритм сердца + нативная ЭЭГ	Федотчев и др., 2019
Лечение посттравматического стресса	Акустические стимулы	Доминирующие ЭЭГ- ритмы	Tegeler et al., 2020
Коррекция стресс-индуцированных состояний	Музыкаподобная + ритмическая световая стимуляция	Альфа-ЭЭГ- осцилляторы + ритм сердца + нативная ЭЭГ	Федотчев и др., 2020

Golumbic, 2018) и в процессах нейрореабилитации (Abiri et al., 2019). Поэтому автоматическая модуляция этими ритмами параметров сенсорных лечебных воздействий может сопровождаться выраженными физиологическими эффектами, которые обусловлены динамической самонастройкой сенсорной стимуляции на происходящие в организме человека физиологические изменения (Zhou, Miller, 2019; Fleming et al., 2020).

Эффективность самонастройки стимуляции ритмическими процессами человека

К настоящему времени преимущества использования автоматической обратной связи от эндогенных ритмов человека для эффективной коррекции стресс-индуцированных состояний продемонстрированы в целом ряде работ (табл. 1).

Так, например, для мониторинга и коррекции состояний тревоги и стресса разработан нейроинтерфейс “Биомузыка”, в кото-

ром текущие физиологические параметры организма преобразуются в музыкальные характеристики: электрокожная активность – в мелодию, температура кожи – в музыкальную тональность, частота сердечных сокращений – в звуки барабана, а ритм дыхания – в ритмичные акустические сигналы, напоминающие звуки при выдохе (Cheung et al., 2016). Показано также, что предъявление акустических стимулов, генерируемых в реальном времени программно-управляемой трансформацией доминирующих ритмов ЭЭГ субъекта в звуковой ряд, вызывает клинически значимое уменьшение симптомов посттравматического стресса (Tegeler et al., 2017; Shaltout et al., 2018). Авторы пришли к выводу, что быстрое обновление собственных ритмических паттернов и резонанс между слышимыми звуковыми сигналами и осцилляторными мозговыми сетями предоставляют организму возможность автокалибровки и самонастройки для достижения релаксации и преодо-

ния устойчивых патологических состояний (Tegeler et al., 2020).

В наших исходных исследованиях для коррекции стресс-индуцированных осложнений беременности были применены музыкальные воздействия, автоматически управляемые текущей амплитудой ЭЭГ-ритмов (Федотчев, Ким, 2009). Экспериментальной основой данной линии исследований явились многочисленные данные о том, что колебания электрической активности мозга способны синхронизироваться с временными закономерностями внешних воздействий и приводить к терапевтическому влиянию музыки на когнитивные или моторные симптомы (Laffont, Dalla Bella, 2018). Кроме того, известно, что музыкальная стимуляция обладает рядом когнитивных, психосоциальных и поведенческих достоинств, особенно для людей с неврологическими расстройствами, обеспечивая основу для разработки немедикаментозных методов лечения (Brancatisano et al., 2020). Однако из-за высокой гетерогенности использованных традиционных ритмов ЭЭГ (альфа-, тета-, бета-) положительные эффекты были достигнуты лишь после многочисленных лечебных сеансов. Был сделан вывод о необходимости использования значимых для субъекта узкочастотных спектральных компонентов его ЭЭГ (ЭЭГ-осцилляторов) вместо заранее задаваемых, излишне широкополосных традиционных ритмов ЭЭГ.

Данный подход был реализован при разработке метода двойной обратной связи от ЭЭГ-осцилляторов человека, предполагающего одновременную модуляцию звуковых и световых стимулов узкочастотными ритмическими компонентами спектра (ЭЭГ-осцилляторами) из тета- и альфа-диапазонов ЭЭГ, выявляемыми у каждого пациента в реальном времени (Федотчев, Бондарь, 2008). Благодаря автоматической настройке такой аудиовизуальной стимуляции на собственную ритмическую активность мозга человека существенная коррекция стрессогенных состояний была достигнута уже после применения 2–4 лечебных процедур.

Впоследствии был разработан проект “Музыка мозга”, в рамках которого была успешно доказана возможность подавления стресс-индуцированных состояний с помощью музыкальных или музыкалоподобных воздействий, автоматически модулируемых ЭЭГ-осцилляторами пациента. В данном проекте у каждого испытуемого определяется доминирую-

щий спектральный пик в диапазоне альфаритма ЭЭГ, или альфа-ЭЭГ-осциллятор. Его текущая амплитуда в ходе коррекционных процедур преобразуется компьютером в музыкалоподобные сигналы, которые по тембру напоминают звуки флейты и плавно варьируют по высоте тона и интенсивности (Федотчев и др., 2016).

В дальнейшем мы предположили, что эффективность музыкалоподобных воздействий может быть повышена, если они будут автоматически управляться не только ЭЭГ-осцилляторами пациента, но и ритмом его сердцебиений. Мы исходили из того, что биопотенциалы мозга и сердца являются источником interoцептивных сигналов, которые играют важную роль в поддержании оптимального физического, эмоционального и психического здоровья человека (Quadt et al., 2018; Добрушина и др., 2020), а их использование в процедурах биоуправления с обратной связью является “дорожной картой” в развитии нейротехнологий (Khalsa et al., 2018). Был разработан нейроинтерфейс, в котором музыкалоподобные сигналы, формируемые по описанным выше алгоритмам на основе ЭЭГ-осциллятора, дополняются слабыми щелчками, соответствующими частоте пульса испытуемого (Федотчев и др., 2018). Даже при однократном применении этого нейроинтерфейса у испытуемых, находящихся в состоянии напряжения и стресса, выявлены значимые позитивные сдвиги оценок самочувствия и настроения, а также уменьшение уровня эмоциональной дезадаптации.

Была также изучена возможность подавления стресс-индуцированных состояний с помощью световых ритмических воздействий, автоматически модулируемых собственной ЭЭГ человека. Такая организация воздействий достигалась путем нормирования оцифрованных значений текущей ЭЭГ, при котором наибольшая отрицательная величина ЭЭГ-сигнала соответствовала минимальной, а наибольшая положительная величина — максимальной интенсивности световой стимуляции. В строго контролируемых экспериментах установлено, что у испытуемых, находящихся в состоянии тревоги и стресса, достоверное увеличение мощности альфаритма ЭЭГ, снижение уровня стрессированности и позитивные сдвиги субъективных показателей наблюдаются только в случаях, когда автоматическая модуляция световой ритмической стимуляции осуществляется

непосредственно регистрируемой суммарной ЭЭГ человека (Федотчев, 2019). Был сделан вывод, что ключевую роль в наблюдаемых эффектах играют резонансные механизмы деятельности мозга, опосредующие взаимодействие эндогенных мозговых осцилляций с периодическими внешними воздействиями (Lefebvre et al., 2017).

Полученные данные послужили основой для разработки еще одного варианта музыкального нейроинтерфейса, в котором музыкальная стимуляция, формируемая на основе ритмических компонентов ЭЭГ и ритма сердцебиений человека, производится одновременно с предъявлением ритмических световых воздействий, управляемых суммарной ЭЭГ испытуемого. Проведена сравнительная оценка эффективности трех типов воздействий: контрольных, где обратная связь от ЭЭГ и сердца отсутствовала, музыкальных, управляемых ЭЭГ-осцилляторами и ритмом сердцебиений, и светомузыкальных, где музыкальные воздействия дополняются светодиодными мельканиями, формируемыми на основе суммарной ЭЭГ. В условиях такой комплексной обратной связи от биопотенциалов мозга и сердца выявлены достоверные позитивные эффекты в виде максимального роста мощности альфа-ритма ЭЭГ, увеличения оценок самочувствия и настроения, а также снижения уровня эмоциональной дезадаптации испытуемых уже после однократной лечебной процедуры (Федотчев и др., 2019). Кроме того, распрос испытуемых о субъективных ощущениях в ходе экспериментов выявил, что большинство обследуемых (75%) наиболее позитивно оценили воздействия с комплексной обратной связью от ЭЭГ и сердца, где музыкаподобные звуковые стимулы дополнялись приятными переливами разноцветного фона, возникающими при восприятии через закрытые глаза световых мельканий, формируемых на основе ЭЭГ. Физиологической основой зарегистрированных эффектов являются механизмы мультисенсорной интеграции (Roy et al., 2019) и механизмы нейропластичности (Пирадов и др., 2018; Воропаев и др., 2019; Нарышкин и др., 2020), вовлекаемые в процессы нормализации функционального состояния испытуемых под влиянием бисенсорных лечебных воздействий.

С целью более детального анализа возможных механизмов были проведены контролируемые исследования, в которых эффекты светомузыкальных воздействий, управляе-

мых собственными биопотенциалами мозга и сердца испытуемого, сравнивались с эффектами воздействий, модулируемых биопотенциалами мозга и сердца другого человека. Такой замысел исследования позволял исключить участие interoцептивных сигналов в случае управления светомузыкальными воздействиями чужими биопотенциалами мозга и сердца. Установлено, что только при светомузыкальной стимуляции, управляемой собственными биопотенциалами мозга и сердца испытуемых, наблюдается статистически значимый рост мощности основных ритмов ЭЭГ, сопровождаемый значимыми позитивными сдвигами показателей психологического тестирования и положительно-эмоциональными реакциями на воздействия (Федотчев и др., 2020). Полученные данные объясняются интеграцией процессов восприятия и обработки значимых для человека interoцептивных сигналов в резонансные механизмы ЦНС, обеспечивающие нормализацию функционального состояния под влиянием лечебных воздействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные публикации показывают, что методы адаптивной нейростимуляции, использующие автоматическую модуляцию сенсорных воздействий эндогенными ритмами человека для коррекции стресс-индуцированных состояний, в последние годы демонстрируют интенсивное развитие. Судя по представленным данным, наибольшую эффективность демонстрируют методы, использующие бимодальную стимуляцию, автоматически модулируемую несколькими ритмическими процессами человека. Перспективность данного подхода определяется следующими отличительными особенностями:

- высокая персонализация через использование обратной связи от собственных биологических характеристик человека;
- вовлечение процессов восприятия и обработки значимых для человека interoцептивных сигналов в механизмы мультисенсорной интеграции, нейропластичности и резонансные механизмы мозга, обеспечивающие нормализацию функционального состояния под влиянием стимуляционных процедур;
- автоматическое, без осознанных усилий пациента, управление лечебными сенсорными воздействиями, дающее возможность использовать адаптивную нейростимуляцию для коррекции неблагоприятных сдвигов со-

стояния у пациентов с измененным уровнем сознания, пожилых людей и детей.

Благодаря этим особенностям разработанный подход может быть реализован в реабилитационных мероприятиях широкого профиля, в образовательных учреждениях для активизации познавательной деятельности человека и процессов его обучения, в военной и спортивной медицине, медицине катастроф, научных исследованиях.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ № 19-013-00095.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бехтерева Н.П.* Электрическая стимуляция мозга и нервов у человека. Л.: Наука, 1990. 261 с.
- Бехтерева Н.П., Усов В.В.* Методика прерывистой фотостимуляции в ритме собственных потенциалов мозга при регистрации ЭЭГ. Физиологический журнал СССР. 1960. 46 (1): 108–111.
- Быховец Ю.В., Коган-Лернер Л.Б.* Пандемия COVID-19 как многофакторная психотравмирующая ситуация. Институт психологии РАН. Социальная и экономическая психология. 2020. 5 (2): 291–308.
<https://doi.org/10.38098/ipran.sep.2020.18.2.010>
- Воропаев А.А., Иванова Г.Е., Котенко Н.В.* Применение неинвазивной нейромодуляции в реабилитации больных с травматической болезнью головного мозга. Вестник восстановительной медицины. 2019. 1 (89): 29–32.
- Джос Ю.С., Меньшикова И.А.* Возможности применения нейробиоуправления для повышения функциональных способностей головного мозга. Журнал медико-биологических исследований. 2019. 7 (3): 338–348.
<https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.338>
- Добрушина О.Р., Добрынина Л.А., Арина Г.А., Кремнева Е.И., Суслина А.Д., Губанова М.В., Белопасова А.В., Солодчик П.О., Уразильдеева Г.Р., Кротенкова М.В.* Взаимосвязь interoцептивного восприятия и эмоционального интеллекта: функциональное нейровизуализационное исследование. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2020. 70 (2): 206–216.
<https://doi.org/10.31857/S0044467720020069>
- Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р.* Стресс-индуцированные расстройства. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. 120 (5): 131–137.
<https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>
- Леонова А.Б.* Комплексные психологические технологии управления стрессом и оценка индивидуальной стресс-резистентности: опыт интеграции различных исследовательских парадигм. Вестник Московского Университета. Серия 14. Психология. 2016. № 3: 63–72.
- Нагорнова А.Ю.* (отв. ред.). Стресс и эмоциональное выгорание: методы профилактики. Коллективная монография. Ульяновск: Зебра, 2019. 79 с.
- Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Егоров А.Ю.* Управляемая нейропластичность. Физиология человека. 2020. 46 (2): 112–120.
<https://doi.org/10.31857/S0131164620020101>
- Петриков С.С., Холмогорова А.Б., Суроегина А.Ю., Микита О.Ю., Рой А.П., Рахманина А.А.* Профессиональное выгорание, симптомы эмоционального неблагополучия и дистресса у медицинских работников во время эпидемии COVID-19. Консультативная психология и психотерапия. 2020. 28 (2): 8–45.
<https://doi.org/10.17759/cpp.2020280202>
- Пирадов М.А., Черникова Л.А., Супонева Н.А.* Пластичность мозга и современные технологии нейрореабилитации. Вестник РАН. 2018. 88 (4): 299–312.
<https://doi.org/10.7868/S0869587318040023>
- Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В.* “Коронавирусный синдром”: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. Русский медицинский журнал. 2020. 28 (9): 18–22.
- Федотчев А.И.* Эндогенные ритмы организма как фактор модуляции параметров стимуляции. Биофизика. 1996. 41 (3): 718–721.
- Федотчев А.И.* Эффекты фотостимуляции, управляемой ЭЭГ человека. Биофизика. 2019. 64 (2): 358–361.
<https://doi.org/10.1134/S0006302919020157>
- Федотчев А.И., Бондарь А.Т.* Метод двойной обратной связи от ЭЭГ осцилляторов пациента для коррекции стресс-вызванных функциональных расстройств Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2008. 58 (3): 376–381.
- Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Бахчина А.В., Григорьева В.Н., Катаев А.А., Парин С.Б., Полевая С.А., Радченко Г.С.* Трансформация ЭЭГ осцилляторов пациента в музыкаподобные сигналы при коррекции стресс-индуцированных функциональных состояний. Современные технологии в медицине. 2016. 8 (1): 93–98.
<https://doi.org/10.17691/stm2016.8.2.01>
- Федотчев А.И., Журавлев Г.И., Ексина К.И., Силантьева О.М., Полевая С.А.* Оценка эффективности музыкального ЭЭГ нейроинтерфейса с дополнительным контуром управления от сердечного ритма. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2018. 104 (1): 122–128.
- Федотчев А.И., Ким Е.В.* Особенности лечебных сеансов биоуправления с обратной связью по электроэнцефалограмме при нормальном и отягощенном протекании беременности. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2009. 59 (4): 421–428.
- Федотчев А.И., Парин С.Б., Громов К.Н., Савчук Л.В., Полевая С.А.* Комплексная обратная связь от биопотенциалов мозга и сердца в коррекции стресс-индуцированных состояний. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69

- (2): 187–193.
<https://doi.org/10.1134/S0044467719020059>
- Федотчев А.И., Парин С.Б., Савчук Л.В., Полевая С.А.* Механизмы свето-музыкальной стимуляции, управляемой собственными или чужими биопотенциалами мозга и сердца. Современные технологии в медицине. 2020. 12 (4): 23–29.
<https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.03>
- Abiri R., Borhani S., Sellers E.W., Jiang Y., Zhao X.* A comprehensive review of EEG-based brain-computer interface paradigms. *J. Neural. Eng.* 2019. 16: 011001.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaf12e>
- Alkoby O., Abu-Rmileh A., Shriki O., Todder D.* Can we predict who will respond to neurofeedback? A review of the inefficacy problem and existing predictors for successful EEG neurofeedback learning. *Neuroscience.* 2018. 378: 155–164.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.050>
- Brancatisano O., Baird A., Thompson W.F.* Why is music therapeutic for neurological disorders? The Therapeutic Music Capacities Model. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. 112: 600–615.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.008>
- Can Y.S., Iles-Smith H., Chalabianloo N., Ekiz D., Hernández-Alvarez J., Repetto C., Riva G., Ersoy C.* How to Relax in Stressful Situations: A Smart Stress Reduction System. *Healthcare (Basel).* 2020. 8 (2): 100.
<https://doi.org/10.3390/healthcare8020100>
- Cheung S., Han E., Kushki A., Anagnostou E., Biddiss E.* Biomusic: An Auditory Interface for Detecting Physiological Indicators of Anxiety in Children. *Front. Neurosci.* 2016. 10: 401.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00401>
- Chiba T., Kanazawa T., Koizumi A., Ide K., Taschereau-Dumouchel V., Boku S., Hishimoto A., Shirakawa M., Sora I., Lau H., Yoneda H., Kawato M.* Current Status of Neurofeedback for Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and the Possibility of Decoded Neurofeedback. *Front. Hum. Neurosci.* 2019. 13: 233.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00233>
- De Vico Fallani F., Bassett D.S.* Network neuroscience for optimizing brain-computer interfaces. *Phys. Life Rev.* 2019. 31: 304–309.
<https://doi.org/10.1016/j.plrev.2018.10.001>
- De Witte N.A.J., Buyck I., Van Daele T.* Combining Biofeedback with Stress Management Interventions: A Systematic Review of Physiological and Psychological Effects. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2019. 44 (2): 71–82.
<https://doi.org/10.1007/s10484-018-09427-7>
- Dillon A., Kelly M., Robertson I.H., Robertson D.A.* Smartphone Applications Utilizing Biofeedback Can Aid Stress Reduction. *Front. Psychol.* 2016. 7 (832): 1–7.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00832>
- Fleming J.E., Orłowski J., Lowery M.M., Chaillet A.* Self-Tuning Deep Brain Stimulation Controller for Suppression of Beta Oscillations: Analytical Derivation and Numerical Validation. *Front. Neurosci.* 2020. 14: 639.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00639>
- Gentsch A., Sel A., Marshall A.C., Schütz-Bosbach S.* Affective interoceptive inference: Evidence from heart-beat evoked brain potentials. *Hum. Brain Mapp.* 2019. 40 (1): 20–33.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24352>
- Gibson J.* Mindfulness, Interoception, and the Body: A Contemporary Perspective. *Front. Psychol.* 2019. 10: 2012.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02012>
- Goessl V.C., Curtiss J.E., Hofmann S.G.* The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychol. Med.* 2017. 47 (15): 2578–2586.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>
- Haegens S., Zion Golumbic E.* Rhythmic facilitation of sensory processing: A critical review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. 86: 150–165.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.002>
- Hampson M., Ruiz S., Ushiba J.* Neurofeedback. *Neuroimage.* 2020. 218: 116473.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116473>
- Kadosh K.C., Staunton G.* A systematic review of the psychological factors that influence neurofeedback learning outcomes. *Neuroimage.* 2019. 185: 545–555.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.021>
- Khalsa S.S., Adolphs R., Cameron O.G., Critchley H.D., Davenport P.W., Feinstein J.S., Feusner J.D., Garfinkel S.N., Lane R.D., Mehling W.E., Meuret A.E., Nemeroff C.B., Oppenheimer S., Petzschner F.H., Pollatos O., Rhudy J.L., Schramm L.P., Simmons W.K., Stein M.B., Stephan K.E., Van den Bergh O., Van Diest I., von Leupoldt A., Paulus M.P.* Interoception and Mental Health: A Roadmap. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2018. 3 (6): 501–513.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.004>
- Kacem I., Kahloul M., El Arem S., Ayachi S., Hafsia M., Maoua M., Ben Othmane M., El Maalel O., Hmida W., Bouallague O., Ben Abdessalem K., Naija W., Mrizek N.* Effects of music therapy on occupational stress and burn-out risk of operating room staff. *Libyan J. Med.* 2020. 15 (1): 1768024.
<https://doi.org/10.1080/19932820.2020.1768024>
- Kotozaki Y., Takeuchi H., Sekiguchi A., Yamamoto Y., Shinada T., Araki T., Takahashi K., Taki Y., Ogino T., Kiguchi M., Kawashima R.* Biofeedback-based training for stress management in daily hassles: an intervention study. *Brain Behav.* 2014. 4 (4): 566–579.
<https://doi.org/10.1002/brb3.241>
- Laffont I., Dalla Bella S.* Music, rhythm, rehabilitation and the brain: From pleasure to synchronization of biological rhythms. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2018. 61 (6): 363–364.
<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.10.001>
- Leem J., Cheong M.J., Yoon S.H., Kim H., Jo H.G., Lee H., Kim J., Kim H.Y., Kim G.W., Kang H.W.* Neurofeedback self-regulating training in patients with Post traumatic stress disorder: A randomized

- controlled trial study protocol. *Integr. Med. Res.* 2020. 9 (4): 100464.
<https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100464>
- Lefebvre J., Hutt A., Frohlich F.* Stochastic resonance mediates the state-dependent effect of periodic stimulation on cortical alpha oscillations. *Elife.* 2017. 6: e32054.
<https://doi.org/10.7554/eLife.32054>
- Papo D.* Neurofeedback: Principles, appraisal, and outstanding issues. *Eur. J. Neurosci.* 2019. 49 (11): 1454–1469.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14312>
- Quadt L., Critchley H.D., Garfinkel S.N.* The neurobiology of interoception in health and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. 1428 (1): 112–128.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13915>
- Reed K., Cochran K.L., Edelblute A., Manzanares D., Sinn H., Henry M., Moss M.* Creative Arts Therapy as a Potential Intervention to Prevent Burnout and Build Resilience in Health Care Professionals. *AACN Adv. Crit. Care.* 2020. 31 (2): 179–190.
<https://doi.org/10.4037/aacnacc2020619>
- Restauri N., Sheridan A.D.* Burnout and Posttraumatic Stress Disorder in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: Intersection, Impact, and Interventions. *J. Am. Coll. Radiol.* 2020. 17 (7): 921–926.
<https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.05.021>
- Riganello F., Prada V., Soddu A., di Perri C., Sannita W.G.* Circadian Rhythms and Measures of CNS/Autonomic Interaction. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. 16: 2336.
<https://doi.org/10.3390/ijerph16132336>
- Roy C., Dalla Bella S., Pla S., Lagarde J.* Multisensory integration and behavioral stability. *Psychol. Res.* 2021. 85 (2): 879–886.
<https://doi.org/10.1007/s00426-019-01273-4>
- Shaltout H.A., Lee S.W., Tegeler C.L., Hirsch J.R., Simpson S.L., Gerdes L., Tegeler C.H.* Improvements in Heart Rate Variability, Baroreflex Sensitivity, and Sleep After Use of Closed-Loop Allostatic Neurotechnology by a Heterogeneous Cohort. *Front. Public Health.* 2018. 6: 116.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00116>
- Sitaram R., Ros T., Stoeckel L., Haller S., Scharnowski F., Lewis-Peacock J., Weiskopf N., Blefari M.L., Rana M., Oblak E., Birbaumer N., Sulzer J.* Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. 18 (2): 86–100.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.164>
- Steingrimsson S., Bilonic G., Ekelund A.C., Larson T., Stadig I., Svensson M., Vukovic I.S., Wartenberg C., Wrede O., Bernhardsson S.* Electroencephalography-based neurofeedback as treatment for post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Psychiatry.* 2020. 63 (1): e7.
<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.7>
- Tegeler C.H., Cook J.F., Tegeler C.L., Hirsch J.R., Shaltout H.A., Simpson S.L., Fidali B.C., Gerdes L., Lee S.W.* Clinical, hemispheric, and autonomic changes associated with use of closed-loop, allostatic neurotechnology by a case series of individuals with self-reported symptoms of post-traumatic stress. *BMC Psychiatry.* 2017. 17: 141.
<https://doi.org/10.1186/s12888-017-1299-x>
- Tegeler C.L., Shaltout H.A., Lee S.W., Simpson S.L., Gerdes L., Tegeler C.H.* Pilot Trial of a Noninvasive Closed-Loop Neurotechnology for Stress-Related Symptoms in Law Enforcement: Improvements in Self-Reported Symptoms and Autonomic Function. *Global Advances in Health and Medicine.* 2020. 9: 2164956120923288.
<https://doi.org/10.1177/2164956120923288>
- Zanos S.* Closed-Loop Neuromodulation in Physiological and Translational Research. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019. 9 (11): a034314.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034314>
- Zhou X., Miller J.P.* The Emerging Role of Biomarkers in Adaptive Modulation of Clinical Brain Stimulation. *Neurosurgery.* 2019. 85 (3): E440–E441.
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyz097>

CORRECTION OF STRESS-INDUCED STATES VIA SENSORY STIMULATION AUTOMATICALLY MODULATED BY HUMAN ENDOGENOUS RHYTHMS

A. I. Fedotchev^{a,#}

^a Institute of Cell Biophysics, RAS, Pushchino, Russia

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

The development of a promising approach to the correction of stress-induced human states – adaptive neurostimulation – is considered. The approach consists in presenting sensory stimulation, automatically modulated by a person’s own rhythmic processes, such as breathing rhythm, heart rate and electroencephalogram (EEG) rhythms. Numerous examples have shown that real-time self-tuning of the parameters of stimulation by these rhythms leads to a high personalization of therapeutic effects and an increase of their effectiveness in suppressing stress-induced states. On the basis of the reviewed publications, the advantages of this approach in the development of innovative technologies that use complex feedback from human endogenous rhythms to correct a wide range of functional disorders are substantiated.

Keywords: sensory stimulation, closed-loop feedback, automatic modulation, EEG rhythms, heart rate, breathing rhythm, self-tuning of stimulation parameters, correction of functional disorders

УДК 612.821

МЮ-РИТМ В СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© 2022 г. Е. В. Ларионова^{1,*}, Ж. В. Гарах¹, Ю. С. Зайцева^{2,3}

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

²Национальный центр психического здоровья, Клецаны, Чехия

³3-й лечебный факультет, Карлов Университет в Праге, Прага, Чехия

*e-mail: larionova.ekaterin@gmail.com

Поступила в редакцию 07.05.2021 г.

После доработки 01.06.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

Мю-ритм представляет интерес для изучения широкого спектра процессов от моторных функций до языковых процессов и эмоций. Этот ритм включает как минимум два негармонических компонента в частотных диапазонах альфа- (8–13 Гц) и бета-ритмов (15–25 Гц), имеющих различную функциональную роль, что обуславливает необходимость их самостоятельного изучения. Перекрытие с альфа-активностью требует контроля эффектов изменения внимания, учета электрической активности не только центральных отделений, а также применения математических методов для разделения мю- и альфа-ритмов. Подавление мю-ритма было предложено как индекс активации системы зеркальных нейронов, что породило большое число споров и исследований, в том числе связанных с проблемой потенциального смещения ее активности и активности системы внимания. В данном обзоре рассматриваются современные исследования в контексте этих трех аспектов, в том числе результаты собственных исследований авторов.

Ключевые слова: мю-ритм, ЭЭГ, система зеркальных нейронов, подавление мю-ритма, сенсомоторная кора, моторные функции

DOI: 10.31857/S0044467722010051

Мю-ритм, впервые описанный Гасто, был назван роландическим, поскольку наблюдался в роландовой области (Gastaut, 1952). Этот новый ритм был описан как “ритм в форме арки”, “гребенчатый ритм”, ритм с остроконечной формой. Мю-ритм называли “прецентральный альфа-ритмом”, “роландическим альфа-ритмом”, “центральным альфа-ритмом”, а также “соматосенсорным альфа-ритмом”. Мю-ритм характеризуется сенсомоторным источником (sensorimotor source), который находится проксимальнее мест интеграции петель двух базальных ганглиев, участвующих в моторном контроле (Dillon, Pizzagalli, 2007). Таким образом, на колебания мощности мю-ритма могут влиять как базальные ганглии, так и сенсомоторное функционирование (Jenson et al., 2020). Сенсомоторное происхождение модуляции мю-ритма было подтверждено в исследованиях с

одновременным использованием методов ЭЭГ и фМРТ, показавших, что мощность мю-ритма отрицательно коррелирует с сигналами, зависящими от уровня кислорода в крови (blood-oxygen-level dependent signal, BOLD), в прецентральной области и дополнительной моторной коре (Ritter et al., 2009; Mizuhara, 2012).

Ещё в работах Гасто было показано, что собственные движения испытуемых приводили к подавлению или десинхронизации мю-ритма, а в дальнейших экспериментах было показано, что подавление мю-ритма происходит не только во время собственных движений, но и при представлении движения (Chatrian et al., 1959). Подавление мю-ритма также было продемонстрировано у людей с ампутациями конечностей во время умственных действий, касающихся движения фантомной конечности (Klass, Bickford, 1957).

Выраженность десинхронизации зависит от задачи и ее сложности. Например, было обнаружено, что эффекты подавления мю-ритма различаются между движениями пальцев и стоп (Pfurtscheller et al., 2000), ходьбой вперед и назад (Lin et al., 2020). Подавление мю-ритма при активной двигательной задаче больше, чем при пассивной двигательной задаче (Park et al., 2015). Мю-ритм десинхронизируется также при наблюдении за движением (Angelini et al., 2018; Isoda et al., 2016; Sestito et al., 2018), при воображении движения (McFarland et al., 2000; Газах и др., 2014; Лебедева и др., 2018), при тактильной стимуляции (Shibuya et al., 2019; Smyk et al., 2018). Во многих моторных задачах отмечается активация не только центральных корковых зон, но и других областей. При выполнении моторных задач десинхронизация мю-ритма может наблюдаться также во фронтальных и теменных областях (Cochin et al., 1999; Frenkel-Toledo et al., 2013), что подтверждается нейровизуализационными исследованиями, показывающими активацию теменной коры в парадигмах, включающих выполнение и планирование движения (Buneo et al., 2002; Pilacinski, Lindner, 2019), наблюдение за движением (Molenberghs et al., 2012; Aflalo et al., 2020), а также воображение движения (обзор Hanakawa, 2016). В целом десинхронизация мю-ритма во время произвольных движений указывает на активацию сенсомоторной коры, обусловленную асинхронным паттерном активации сенсомоторных нейронов (Angelini et al., 2018).

Анализ характеристик мю-ритма активно используется в области физиологии развития человека. Исследования показывают, что и в младенческом возрасте присутствует мю-ритм, хотя его пиковая активность приходится на более низкие частотные диапазоны по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Возрастная динамика мю-ритма подробно рассматривается в различных обзорах, в том числе на русском языке (Marshall, Meltzoff, 2014; Cuevas et al., 2014; Аликина и др., 2016). Изучение свойств младенческого мю-ритма в сопоставлении с поведенческими процессами подражания является важным, поскольку считается, что эти данные могут помочь в понимании природы межличностных взаимодействий и эмоций. Часто в таких работах полученные результаты связывают с функционированием системы зеркальных нейронов, поэтому мы рассмотрим

несколько таких работ в этом контексте в соответствующей главе. Кроме того, в главе, посвященной мю-ритму в клинических исследованиях, мы затронем некоторые нарушения развития: детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра и другие.

Достаточно распространенными являются работы по изучению мю-ритма в рамках интерфейса “мозг-компьютер” (ИМК). Это активно развивающаяся технология, использующая в том числе спектральные, топографические и временные характеристики сенсомоторных ритмов. Более половины исследований ИМК применяют в качестве парадигмы задачи на моторное воображение (обзор Zhang et al., 2020). Распознавание паттернов биоэлектрической активности при выполнении таких задач используется как у здоровых испытуемых при изучении моторной организации, так и в клинических исследованиях реабилитации пациентов с двигательными нарушениями (обзор Фролов и др., 2017b). Имеется большое количество обзорных статей, посвященных тематике ИМК (например, Мокиенко и др., 2013; Rashid et al., 2020). Несколько работ, выполненных в рамках ИМК, мы упоминаем в главе, посвященной методическим аспектам, а также в главе, посвященной клиническим исследованиям, но в целом подробное рассмотрение работ по этой тематике не являлось целью настоящего обзора.

Целью данной статьи является обзор некоторых теоретических и методологических аспектов использования сенсомоторного ритма в электрофизиологических исследованиях. В обзоре рассматривается вопрос о двух частотных составляющих мю-ритма в альфа- (8–13 Гц) и бета- (15–25 Гц) диапазонах частот. Обсуждаются проблемы, возникающие при анализе мю-ритма, касающиеся в основном смешения мю-ритма с альфа-ритмом, и имеющиеся в настоящее время пути ее решения. В статье разбирается дискуссионный вопрос о возможной связи мю-ритма и системы зеркальных нейронов. В рамках этих теоретических и методических аспектов мы рассматриваем современные работы на здоровых испытуемых, а также в исследованиях мю-ритма при различных видах патологии ЦНС.

ЧАСТОТНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ МЮ-РИТМА

Сенсомоторный мю-ритм, регистрируемый над центральными электродами, включает как минимум два негармонических компонента в альфа- (8–13 Гц) и бета- (15–25 Гц) диапазонах частот (Hari, Salmelin, 1997). Считается, что аркообразная форма волны мю-ритма обусловлена сосуществованием этих двух компонентов (Tiisonen et al., 1989; Avanzini et al., 2012). Некоторые авторы утверждают, что бета-составляющая является гармоникой альфа-диапазона, основываясь на данных о том, что активность этих двух диапазонов корреляционно связана (Carlqvist et al., 2005; Brismar, 2007). Однако показано, что две составляющие мю-ритма имеют отличающуюся локализацию источников и реактивность при выполнении двигательных задач, что может свидетельствовать об их различных функциональных свойствах (Angelini et al., 2018; Brinkman et al., 2014). Необходимо отметить, что границы частотных диапазонов сенсомоторных ритмов варьируют в различных исследованиях, также используется разделение этих составляющих на более узкие поддиапазоны (например, Heimann et al., 2019; Fitzpatrick et al., 2019; Cole et al., 2018). В настоящем обзоре, говоря о мю-ритме, как и большинство авторов, мы будем подразумевать альфа-составляющую, а для результатов, полученных в бета-диапазоне, это будет в явном виде указано.

Исследования локализации источников показывают, что мю-ритм в бета-диапазоне генерируется в прецентральной моторной коре, тогда как источник мю-ритма в альфа-диапазоне расположен в постцентральной соматосенсорной коре (Hari, Salmelin, 1997). Спектральная мощность этих двух частотных компонентов мю-ритма может быть полностью разделена в когнитивных исследованиях, что указывает на их функциональное различие (Brinkman et al., 2014; Jenson et al., 2014). Два компонента мю-ритма в полосах частот альфа и бета при выполнении моторных задач часто имеют различную реактивность: альфа-субкомпонент может отражать преобладающую сенсомоторную функцию, в то время как бета-компонент более тесно связан с моторным кортикальным контролем (Angelini et al., 2018).

В целом выполнение действий, наблюдение за действиями и воображение действия

вызывают десинхронизацию сенсомоторных ритмов ЭЭГ в частотных диапазонах альфа и бета. Десинхронизация сенсомоторных ритмов традиционно интерпретируется как отражение активации сенсомоторной сети, тогда как их синхронизация после движения отражает процессы тормозного контроля сверху вниз (Klimesch et al., 2007). Однако функциональная роль у этих субкомпонентов может быть различной (Hari, Salmelin, 1997; Engel, Fries, 2010). Существует мнение о том, что низкочастотный компонент мю-волны отражает широко распространенный, неспецифический паттерн подавления, связанный с движением, тогда как верхний частотный компонент показывает более сфокусированный и специфический паттерн движения (Pineda, 2005). Например, показано, что во время планирования действия степень неопределенности будущего движения влияет на степень десинхронизации только бета-диапазона: чем больше степень неопределенности, тем больше показатель подавления мощности бета-ритма (Tzagarakis et al., 2015). С другой стороны, было показано, что повышение активности мю-ритма в альфа-диапазоне до начала выполнения задачи типа Go/NoGo связано с ошибочной моторной реакцией на стимул. Этот факт может свидетельствовать о сниженной возбудимости моторной коры еще до предъявления целевого стимула (Mazaheri et al., 2009). Исследование топографических особенностей электрической активности при выполнении движения левой или правой руки и воображении этого движения показало, что обе эти задачи вызывают десинхронизацию сенсомоторных ритмов в альфа- и бета-диапазонах (McFarland et al., 2000). При этом максимальная десинхронизация низкочастотной составляющей была выражена в контралатеральных левой (или правой) руке постцентральных корковых зонах в отведениях CP4 и CP3, тогда как десинхронизация бета-ритма имела более диффузную локализацию с максимумом в отведении Cz. Такое топографическое различие может служить еще одним доказательством независимости активности мю-ритма в бета- и в альфа-диапазонах.

Потенциальная роль сенсомоторного бета-ритма все еще активно исследуется. В настоящее время общепризнано, что мощность бета-диапазона снижается во время выполнения движения, кратковременно увеличивается после окончания движения (так назы-

ваемый “бета-отскок”, *post-movement beta rebound*) и тонически увеличивается во время выполнения захвата объекта (обзор, Kilavik et al., 2013). Синхронизацию мощности в бета-полосе после окончания движения отмечают многие авторы (Pfurtscheller, Lopes da Silva, 1999; Tatti et al., 2020). Существует также множество факторов, которые влияют на модуляцию сенсомоторных бета-колебаний (Kilavik et al., 2013). Например, связанная с событием десинхронизация в бета-диапазоне зависит от планирования цели движения, а также моторных навыков (Pollok et al., 2014; Heinrichs-Graham, Wilson, 2015). Моторное обучение при этом по-разному модулирует десинхронизацию бета-колебаний у подростков и взрослых (Gehring et al., 2019). Амплитуда бета-синхронизации после окончания выполнения действия также модулируется такими факторами, как моторное обучение (Boonstra et al., 2007; Tan et al., 2016) и практика (Moisello et al., 2015; Ricci et al., 2019).

Таким образом, поскольку сенсомоторные субкомпоненты в альфа- и бета-диапазонах частот имеют различную функциональную роль, для более полного понимания нейрофизиологических механизмов, связанных с движением, в экспериментальных задачах следует учитывать особенности модуляции этих составляющих. В разделах, посвященных экспериментальным работам, отметим частотные диапазоны, которые анализируют авторы.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ АНАЛИЗЕ МЮ-РИТМА

Основные методические проблемы, возникающие при анализе мю-ритма, обусловлены тем, что он находится в том же частотном диапазоне, что и альфа-ритм — 8–13 Гц. Считается, что эти мозговые ритмы отличаются топографической и функциональной специфичностью: альфа-ритм наиболее заметен в затылочной коре и реагирует на изменения визуальной стимуляции и внимания, мю-ритм регистрируется в сенсомоторных областях и реагирует на движения (Hobson, Bishop, 2016; Hobson, Bishop, 2017).

Один из важных методических аспектов связан с выбором базового интервала или контрольного условия. Значение подавления или десинхронизация мю-ритма вычисляется относительно мощности в базовом интер-

вале, поэтому зависит от значений мощности в этом интервале (Pfurtscheller, Lopes da Silva, 1999). Часто в исследованиях в качестве базового интервала выбираются продолжительные отрезки времени, не связанные по времени со стимулом (например, Oberman et al., 2005; Perry, Bentin, 2010). Адекватный выбор такого интервала необходим для контроля модуляций альфа-активности, сопряженной с процессами внимания, поэтому контрольное условие и экспериментальное задание, в котором исследуется подавление мю-ритма, должны иметь максимально схожие визуальные характеристики и быть одинаково привлекательными для испытуемого (Bowman et al., 2017). В качестве базового интервала используют, например, сопоставимые с тестовым заданием по яркости и контрастности ролики белого шума, видеозаписи движущихся теннисных мячей и прочее (Oberman et al., 2005; Perry et al., 2010). Для контроля эффектов внимания Хобсон и Бишоп просили испытуемых оценивать привлекательность различных контрольных условий (Hobson, Bishop, 2016). Другие исследователи для каждого блока стимулов исключали первые и последние отрезки записи ЭЭГ, чтобы уменьшить эффекты внимания, связанные с началом и окончанием стимула, а также с состоянием ожидания стимула (Sestito et al., 2018; Oberman et al., 2007; Perry, Bentin, 2010). Отмечают, что испытуемые могут демонстрировать разные величины подавления мю-ритма в зависимости от используемого базового интервала: только у 17% испытуемых величина подавления мю-ритма не зависела от выбранного базового интервала (Tangwiriyasakul et al., 2013). Считается, что в исследованиях с длительным базовым интервалом недостаточно контролируются эффекты внимания, которые связаны с его длительностью (Oberman et al., 2005; Moreno et al., 2013; Muthukumaraswamy et al., 2004; Александров и др., 2010), что в результате может приводить к завышенным показателям подавления мю-ритма. Влияние этих эффектов оказывается меньше в тех исследованиях, где в качестве базового интервала используется короткий интервал до начала стимула, который сравнивается с постстимульным интервалом (Cuellar, Del Toro, 2017; Jenson et al., 2019; Gutsell et al., 2020; Siqui-Liu et al., 2018), т.е. для исследования подавления мю-ритма анализируются связанные с событиями спектральные пертурбации (*event-related spectral perturbation*,

ERSP) и десинхронизация/синхронизация (event-related desynchronization/event-related synchronization, ERD/ERS).

Еще одним методическим подходом для контроля смешения эффектов мю- и альфа-ритмов является включение в анализ не только центральных, но и затылочных отведений (Perry, Bentin, 2010). Объемная проводимость от затылочных альфа-волн зашумляет мю-ритм (рис. 1). На мощность альфа-ритма в задних корковых областях также влияет разворачивание пространственного зрительного внимания (Sauseng et al., 2005). Действительно, в настоящее время многие авторы предоставляют данные о мощности альфа-ритма в затылочных отведениях в экспериментах, в которых проводится анализ мю-ритма (например, Aridan et al., 2018). Встречаются и работы, в которых для анализа мю-ритма используют результаты исключительно в центральных отведениях (например, Wen et al., 2017). Однако стоит отметить, что контроль альфа-ритма только в затылочных областях может быть в некоторых случаях недостаточен. С одной стороны, как показано в различных исследованиях, в процесс воображения движения вовлечены области теменной коры, где также регистрируется мю-ритм (Mulder, 2007; Hanakawa, 2016). Показано также, что наблюдение за целенаправленными и нецеленаправленными движениями вызывало десинхронизацию сенсомоторных ритмов в альфа- и бета-диапазонах не только в центральных, но и в теменных областях (Avanzini et al., 2012). С другой стороны, известно, что теменные отделы принимают участие в генерации альфа-колебаний (Jensen, Mazaheri, 2010), которые в этих корковых зонах изменяются при фокусировке пространственного внимания (Carotosto et al., 2009). Одним из решений для учета данных других отведений ЭЭГ при анализе мю-ритма может служить использование перестановочного или пермутационного анализа, который не основан на априорном выборе электродов (Kompatsiari et al., 2021; Vehtold et al., 2018).

В настоящее время для идентификации сенсомоторной активности многие авторы применяют математические методы. Чаще используют различные варианты анализа независимых компонент (например, Cuellar, Del Toro, 2017; Керечанин и др., 2019). С помощью анализа независимых компонент (independent component analysis, ICA) выделяют как альфа-, так и бета-компоненты мю-рит-

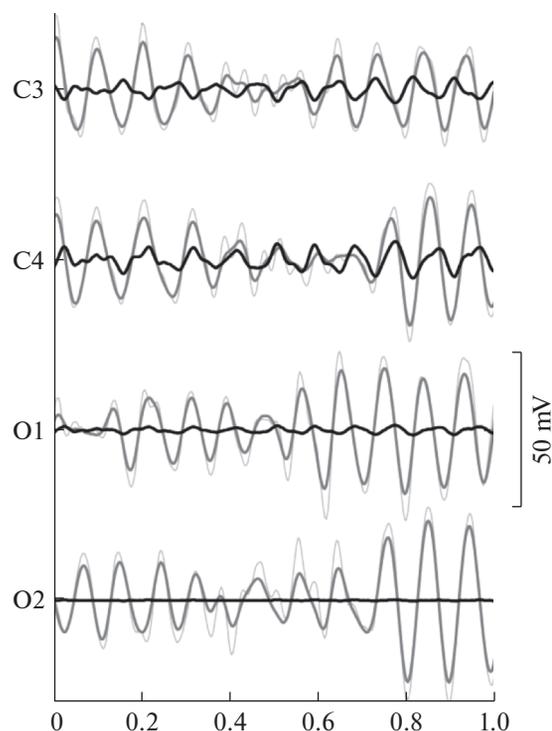


Рис. 1. Пример разделения альфа- и мю-ритмов ЭЭГ в центральных и затылочных отведениях для состояния спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Тонкая серая линия – исходная запись ЭЭГ; толстая серая линия – альфа-ритм; толстая черная линия – мю-ритм.

Fig. 1. Alpha and mu waves extracted from an EEG signal of the central and occipital channel during the eyes-closed resting state. The thin gray line marks EEG before the analysis; the thick gray line – alpha rhythm; the thick black line – mu rhythm.

ма (например, Saltuklaroglu et al., 2017; Jenson et al., 2020). Показано, что с помощью метода независимых компонент можно идентифицировать источники в моторной коре, связанные с десинхронизацией или синхронизацией сенсомоторных ритмов. Преимущественно в этих подходах для выделения мю-ритма используют индивидуальные топографические карты распределения электрической активности в интересующем диапазоне частот, после чего выделенные независимые компоненты объединяют в кластеры на основе топографии, соответствующей активности сенсомоторных ритмов. Для дополнительной уверенности в том, что факторы, выделенные с помощью метода независимых компонент, относятся к мю-ритму, некоторые исследователи дополняют процедуру локализацией источников выделенных факторов (Jenson et al., 2019). В целом ряде работ были идентифици-

рованы и локализованы кластеры компонентов мю-ритма в премоторной и первичной сомоторной коре во время наблюдения или воображения движения (например, Makeig et al., 2004).

Нами предложен возможный подход для выделения мю-ритма из смеси с альфа-ритмом (Garakh et al., 2020), основанный на знании о том, что этот ритм подавляется при выполнении, наблюдении или воображении движения и не реагирует на открывание глаз (Kuhlman, 1978). Особенностью метода является использование разности ковариационных матриц двух состояний: состояния покоя с открытыми глазами и при выполнении задачи на воображение движения с закрытыми глазами. С учетом топографии мы выбирали те факторы, реакция которых на воображаемое движение больше, чем на открытие глаз. Матрица соответствующих факторов определялась для каждого испытуемого отдельно, в данной работе использовали анализ главных компонент. Мы предполагаем, что после этого матрица индивидуального набора выбранных факторов может быть использована для определения мю-ритма в любой записи ЭЭГ с различными заданиями для данного субъекта (Garakh et al., 2020). Пример разделения альфа- и мю-ритмов для состояния спокойного бодрствования с закрытыми глазами, с помощью подхода, описанного нами, приведен на рис. 1: альфа-активность присутствует как в центральных, так и в затылочных отведениях, мю-ритм локализуется в основном в центральных.

Таким образом, в исследованиях, связанных с анализом мю-ритма, необходимо помнить о возможном влиянии самой парадигмы и базовой линии на вычисленное значение мю-ритма, контролировать параметры, сопряженные с процессами внимания, включать в анализ не только центральные отведения. В разделах, посвященных экспериментальным работам, отметим, каким образом авторы подходят к анализу мю-ритма.

ПОДАВЛЕНИЕ МЮ-РИТМА КАК ИНДЕКС АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ ЗЕРКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

Открытие у взрослых обезьян системы зеркальных нейронов (mirror neuron system, MNS, далее – СЗН), которая активировалась во время наблюдения и выполнения действий (di Pellegrino et al., 1992), и предположе-

ние о существовании аналогичной СЗН у людей породили большое число исследований. Считается, что СЗН играет решающую роль в обработке действий других и в ряде социальных когнитивных процессов, таких как ожидание действий, понимание намерения, имитация, сочувствие (Rizzolatti, Sinigaglia, 2010; Yin et al., 2017). Несмотря на то что метод ЭЭГ не позволяет точно определить активность конкретных нейронов, подавление мю-ритма было предложено в качестве показателя активности системы зеркальных нейронов человека, поскольку наблюдается при выполнении действия или наблюдении за ним (Muthukumaraswamy et al., 2004; Oberman et al., 2007; Fox et al., 2016; Bowman et al., 2017). Свидетельства так называемой “расширенной зеркальной нейронной сети” привели к более поздним представлениям о том, что активность зеркальных нейронов выходит за рамки моторного обучения. Мю-ритм использовался многими исследователями для исследования таких процессов, как эмпатия (Yang et al., 2009), восприятие речи (Moreno et al., 2013), социальная адаптация (Лебедева и др., 2018).

Стоит отметить, что в данной главе речь идет в основном об альфа-составляющей мю-ритма, а связь подавления мю-ритма с СЗН отмечают по большей части авторы, которые исследовали только альфа-составляющую мю-ритма (Лебедева и др., 2018; Wu et al., 2016; Krol et al., 2020; Isoda et al., 2016 и др.). Бета-составляющую также связывают с активностью СЗН, поскольку она подавляется при движении, наблюдении за движением и представлении движения (Muthukumaraswamy, Singh, 2008). Однако она в целом реже исследуется. Кроме того, некоторые авторы сообщают о том, что она недостаточно хороший показатель активности системы зеркальных нейронов, поскольку при наблюдении биологического движения подавление бета-составляющей не было более выраженным по сравнению с небиологическим, в отличие от альфа-составляющей (Hobson, Bishop, 2016).

В контексте обсуждения функционирования СЗН важно понимать, является ли десинхронизация мю-ритма специфичной для наблюдения объектно-направленного действия и биологического движения, поскольку была описана такая специфичность при активации системы зеркальных нейронов у обезьян (Rizzolatti, Craighero, 2004). В ряде работ на людях с использованием фМРТ среди об-

ластей, которые активируются во время наблюдения объектно-направленных действий, систематически отмечают области мозга, которые, как считается, отражают зеркальную систему человека: область Бродмана 44, латеральная и вентральная премоторная кора, нижняя и верхняя теменная доли (Caspers et al., 2010). Однако для наблюдения за биологическим движением были показаны противоречивые результаты (van Overwalle, Baetens, 2009). И хотя мета-анализ Фокса и соавторов, включающий 85 исследований, в которых мю-ритм использовался для определения активности зеркальной системы, показал, что мю-ритм является действенным средством измерения активности зеркальной системы, — общие эффекты десинхронизации мю-ритма обнаруживались как для выполнения, так и для наблюдения за действиями — авторы не нашли доказательств того, что десинхронизация мю-ритма была специфичной для объектно-направленного действия или биологического движения (Fox et al., 2016). В некоторых работах была продемонстрирована модуляция мю-ритма для объектно-направленного действия: десинхронизация мю-ритма была значительно больше при наблюдении точного захвата, чем при наблюдении за простым разгибанием руки без взаимодействия с предметом, и эти данные о подавлении мю-ритма во время объектно-связанных действий в отличие от действий, не связанных с объектом, были интерпретированы как активация целенаправленных моторных программ, связанных с системой зеркальных нейронов (Muthukumaraswamy, Johnson, 2004; Muthukumaraswamy et al., 2004). Однако простой просмотр стимулов-инструментов, без необходимости взаимодействия с ними, также приводил к подавлению мю-ритма, возможно, отражая автоматический доступ к действиям, связанным с объектом (Proverbio, 2012; R  ther et al., 2014). Кроме того, действия, не направленные на объекты, также приводили к десинхронизации мю-ритма (например, ходьба, Lin et al., 2020; глотание, Cuellar et al., 2016). Таким образом, объектно-направленные действия могут модулировать мю-ритм, но специфичности, подобной той, которая была обнаружена при описании системы зеркальных нейронов у обезьян, для показателя десинхронизации мю-ритма у человека не обнаруживается.

Схожие выводы можно сделать и относительно десинхронизации мю-ритма для био-

логического движения. С одной стороны, исследования, посвященные движению, показывают, что подавление мю-ритма может наблюдаться при просмотре биологического движения и не наблюдаться при просмотре небιологического: например, движения точечного света, созданные путем маркировки суставов конечностей людей (одетых в черное на полностью черном фоне), вызывали подавление мю-ритма относительно базовой линии, в то время как скремблированные версии этих анимаций — нет (Ulloa, Pineda, 2007). С другой стороны, видеоролики (процесса лепки из глины), из которых были исключены изображения рук, т.е. биологические объекты, также вызывали значительное подавление мю-ритма, что позволило авторам сделать выводы, что СЗН человека может активироваться даже при фактическом отсутствии биологических объектов (Isoda et al., 2016). У 14-месячных младенцев наблюдалось большее подавление мю-ритма в ситуации взаимодействия со взрослым, чем в условиях наблюдения за движениями взрослых людей и геометрических фигур, подавление мю-ритма в этих условиях не различалось между собой (Reid et al., 2011). Отсутствие различий между биологическим и небιологическим движением авторы объясняют тем, что мю-ритм модулируется в зависимости от способности производить наблюдаемое действие, а действия экспериментатора, которые они наблюдают, не могут быть воспроизведены младенцами из-за их ограниченного двигательного репертуара; а также делают вывод, что система зеркальных нейронов у младенцев активируется во время взаимодействия со взрослым (Reid et al., 2011); возможную зависимость активации СЗН от социального взаимодействия отмечают и в исследованиях на взрослых (Лебедева и др., 2020). Хобсон и Бишоп показали, что подавление мю-ритма как для биологических (руки), так и небιологических (калейдоскоп) движущихся стимулов в большей степени зависело от метода выделения мю-ритма, и в целом пришли к выводу, что эта мера не является надежной для изучения СЗН (Hobson, Bishop, 2016).

Действительно, далеко не все исследователи согласны с тем, что подавление мю-ритма является достоверным показателем активности системы зеркальных нейронов, а выводы, сделанные на основе изучения реактивности мю-ритма относительно активности СЗН, по их мнению, плохо охарактеризованы и зави-

сят от предположений, которые выходят слишком далеко за пределы эмпирических данных (Dinstein et al., 2008; Turella et al., 2009; Hobson, Bishop, 2016; Hobson, Bishop, 2017). В частности, Хобсон и Бишоп (Hobson, Bishop, 2016) считают, что подавление мю-ритма может указывать на активность СЗН, но этот эффект является слабым и ненадежным и легко смешивается с подавлением альфа-ритма, что делает десинхронизацию мю-ритма недопустимым показателем для проверки активности зеркальной системы, так как она может просто фиксировать изменения визуального внимания во время наблюдения за действиями других.

Отмечают, что, чтобы мю-ритм считался допустимым показателем СЗН, он должен продемонстрировать специфичность кросс-модального действия, т.е. реакция, связанная с одним действием, должна быть похожей независимо от того, наблюдается оно или выполняется (кроссmodalность), но также должна быть различимой для разных действий (специфичность), так как эти свойства определяют как ключевые для зеркальных нейронов (Dinstein et al., 2008; Oosterhof et al., 2013; Coll et al., 2017). Стоит отметить, что функциональное соответствие между двигательной реакцией и реакцией восприятия было продемонстрировано в работе Мукамеля и соавторов во время регистрации ответов отдельных нейронов в медиальной лобной и височной коре головного мозга человека во время выполнения и наблюдения за движениями (Mukamel et al., 2010). Колл и коллеги использовали классификацию паттернов ЭЭГ для оценки специфичности ответа мю-ритма на разные типы действий: успешная классификация паттернов наблюдалась для записей ЭЭГ с наличием и отсутствием тактильной стимуляции, но не для разных типов действий, при этом кроссmodalная классификация типа действия была успешна для альфа-ритма (группа левых теменно-затылочных каналов, но не центральных) (Coll et al., 2017). И хотя сами авторы отмечают, что анализу на уровне каналов ЭЭГ может не хватать пространственного разрешения, чтобы продемонстрировать кросс-модальную классификацию более слабых эффектов, тем не менее, основываясь на полученных данных, было высказано предположение, что мю-ритм вместо активности СЗН индексирует соматосенсорные, а не двигательные особенности действия, и определяет сенсорную обработ-

ку, а не двигательную активность (Cook et al., 2014; Coll et al., 2017).

Одновременные записи ЭЭГ и фМРТ были использованы в качестве подхода, направленного на исследование вклада активности СЗН в десинхронизацию мю-ритма. Используя этот подход, было показано, что активация различных областей за пределами моторной коры (т.е. первичной соматосенсорной коры) коррелирует с подавлением мю-ритма, что противоречило идее, что зеркальные нейроны в области Бродмана 44 являются основным источником десинхронизации мю-ритма (Arnstein et al., 2011; Yin et al., 2016). Типичные результаты пассивного наблюдения за движением и экспериментов с имитацией выявляют многие области коры, которые демонстрируют большие ответы фМРТ во время наблюдения и имитации, включая области, которые, как считается, не содержат зеркальных нейронов, например, первичную зрительную кору (Dinstein et al., 2008). В работе (Braadbaart et al., 2013) записывали ЭЭГ и фМРТ во время имитации или наблюдения за действиями; было показано, что подавление мю-ритма неспецифично для активации системы зеркальных нейронов: подавление мю-ритма коррелировало с BOLD-ответом в правой нижней теменной доле, премоторной коре и нижней лобной извилине – предполагаемых областях системы зеркальных нейронов, а также в других областях: мозжечке, левой медиальной лобной извилине, правой височной доле и таламусе, что, по мнению авторов, говорит о том, что подавление мю-ритма включает в себя ряд структур, которые модулируют двигательную подготовку и чувствительны к визуальному вводу, включая, но не ограничиваясь системой зеркальных нейронов (Braadbaart et al., 2013). Интересно, что исследования и анатомический анализ СЗН обезьян также показали, что другие регионы, включая дорсальную и медиальную премоторную кору, первичную моторную кору, вторичную соматосенсорную кору, срединно-дорсальную часть островковой доли и вентролатеральную префронтальную кору, а также подкорковые структуры, такие как моторные и полисенсорные ядра таламуса и средне-дорсальный клаустрем, помимо традиционной теменно-премоторной сети, имеют “зеркальную активность” и, по мнению авторов, могут быть частью “расширенной” СЗН, через которую информация, касающаяся текущих движений, социального контек-

ста, непредвиденных обстоятельств окружающей среды, абстрактных правил и внутренних состояний, может влиять на активность зеркальных нейронов и вносить вклад в различные социально-когнитивные функции (Bruni et al., 2018; Livi et al., 2019). Кроме того, в работе на обезьянах, используя одновременную регистрацию multi unit activity (MUA), local field potentials (LFP) и ЭЭГ, было показано, что активность различных популяций нейронов в вентральной премоторной коре способствует генерации мю-ритма, что, по мнению авторов, означает, что нейроны в вентральной премоторной коре могут представлять собой один из ключевых узлов “расширенной зеркальной сети”, участвующей в десинхронизации мю-ритма ЭЭГ (Bimbi et al., 2018).

Проблема потенциального смещения активности систем внимания и зеркальной системы стоит особенно остро в многочисленных исследованиях на младенцах, связывающих десинхронизацию мю-ритма с работой системы зеркальных нейронов (Rayson et al., 2017; John et al., 2016; Bowman et al., 2017), поскольку во второй половине первого года жизни быстро развивается как внимание, так и понимание того, что действия являются преднамеренными и целенаправленными (Debnath et al., 2019). Оценивая плотность источников тока (current source density, CSD), было показано, что наблюдение за движением экспериментатора вызывает активацию зеркальной системы у 9-месячных младенцев, которая не является простым распространением альфа-активации из затылочной коры (Debnath et al., 2019). Но в целом исследователи, даже придерживающиеся противоположных точек зрения, отмечают требование применения более строгих подходов к выделению мю-ритма, а также необходимость с осторожностью подходить к интерпретации существующих исследований мю-ритма в случае отсутствия такого контроля (Fox et al., 2016; Hobson, Bishop, 2016).

Таким образом, использование подавления мю-ритма в качестве индекса активации системы зеркальных нейронов хотя и остается открытым вопросом, подвергается достаточно серьезной критике, в том числе связанной с методическими проблемами, возникающими при исследовании мю-ритма. В разделах, посвященных экспериментальным работам, отметим связь интерпретаций полученных данных с СЗН.

ОТ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ДО ЯЗЫКОВЫХ ПРОЦЕССОВ И ЭМОЦИЙ

В соответствии с изложенными в предыдущих главах теоретическими и методологическими аспектами мы провели анализ современных исследований, анализирующих мю-ритм (табл. 1). Мы ограничили выбор экспериментальными работами, опубликованными за 2016–2021 гг., выполненными на здоровых взрослых испытуемых и использовавших только метод ЭЭГ (исключили МЭГ, ТМС и т.д.). Работы, посвященные методическим аспектам, интерфейсу “мозг-компьютер”, изучению измененных состояний сознания (гипноз), были исключены. Поиск осуществлялся по ключевым словам “мю-ритм” (“mu rhythm”) и “ЭЭГ” (“EEG”) в базе Pubmed (актуальность поиска: апрель 2021 г.). Заявленным критериям соответствовали 54 статьи.

Проведенный анализ показал, что примерно в каждой второй работе изучается только альфа-составляющая мю-ритма (табл. 1). В ряде работ, хотя и анализировали обе составляющие мю-ритма, не выявили специфических эффектов для бета-составляющей (например, Aridan et al., 2018; Coll et al., 2017; Rimbart et al., 2018; Sestito et al., 2018; Jenson et al., 2019; Bechtold et al., 2018; Heimann et al., 2019). Однако в некоторых работах при анализе двух частотных диапазонов были обнаружены отличия в их модуляции. При изучении влияния зрительной перспективы наблюдаемого действия было показано, что наибольшее подавление альфа-субкомпонента наблюдалось в условии перспективы от первого лица (по сравнению с перспективой от третьего лица и боковыми перспективами), в то время как на модуляцию бета-составляющей больше влияло направление действий в пространстве относительно наблюдателя (Angelini et al., 2018). Специфические паттерны активации в альфа- и бета-диапазонах мю-ритма были показаны при изучении речевых актов. По сравнению с контрольным условием (обычная речь), проговаривание вместе с записью и с отсроченной звуковой обратной связью вызвало увеличение десинхронизации альфа-компонента в правом полушарии, что авторы связывают с изменением сенсомоторного контроля, а в условиях имитации заикания в левом полушарии наблюдалось увеличение десинхронизации бета-составляющей, что, по мнению авторов, может быть результатом различных

Таблица 1. Характеристики включенных в анализ исследований на здоровых испытуемых: частотный диапазон, процедура анализа мю-ритма, связь с системой зеркальных нейронов**Table 1.** Characteristics of included studies on healthy subjects: frequency range, mu rhythm analysis, association with the mirror neuron system

Авторы	Частотный диапазон	Анализ мю-ритма ¹	Связь с СЗН ²
Моторные функции			
Coll et al., 2017	8–13 Гц, 15–25 Гц	2, 3	Нет
Lin et al., 2020	8–12 Гц	3	Н/У
Aridan et al., 2018	8–10 Гц, 11–12 Гц, 15–25 Гц	2	Н/У
Park et al., 2018	8–13 Гц	1	Н/У
Cuellar et al., 2016	8–13 Гц, 15–25 Гц	2, 3	Н/У
Rimbert et al., 2018	7–13 Гц, 15–30 Гц	1	Н/У
Iwane et al., 2019	10–18 Гц, 18–30 Гц	3	Н/У
Kooiman et al., 2020	9–13 Гц	3	Н/У
Моторные функции, восприятие			
Wu et al., 2016	9–11 Гц	1	Да
Wamain et al., 2018	8–12 Гц	2	Н/У
Angelini et al., 2018	8–13 Гц, 15–20 Гц	2	Да
Isoda et al., 2016	10–12 Гц	1	Да
Kim J., Kim S., 2016	8–13 Гц	1	Да
Krol et al., 2020	8–13 Гц	2	Да
Sestito et al., 2018	8–13 Гц, 18–25 Гц	2	Да
Моторные функции, обучение			
Alhajri et al., 2018	8–13 Гц	1	Н/У
Jochumsen et al., 2017	8–13 Гц	1	Н/У
Wu et al., 2017	9.8–11.7 Гц	1	Да
Behmer, Fournier, 2016	8–12 Гц	3	Да
Brunsdon et al., 2020	8–13 Гц, 13–35 Гц	2	Да
Восприятие			
Shibuya et al., 2019	8–13 Гц	2, 3	Н/У
Heimann et al., 2019	8–14 Гц, 14–20 Гц, 18–24 Гц	2	Да
Marini et al., 2019	8–13 Гц	1	Н/У
Simon, Mukamel, 2016	8–13 Гц, 15–25 Гц	2	Да
Denis et al., 2017	8–13 Гц, 15–25 Гц	2, 3	Да
Heimann et al., 2017	8–14 Гц, 15–24 Гц	2	У
Riečanský et al., 2020	7–12 Гц, 13–30 Гц	3	Н/У
Восприятие, социальное взаимодействие			
Pomiechowska, Csibra, 2017	8–12 Гц	1	Да
Shen et al., 2017	8–14 Гц	1	Н/У
Smyk et al., 2018	8–13 Гц, 14–22 Гц	2	Н/У
Kompatsiari et al., 2021	8–12 Гц	2	Да
Внимание, восприятие			
Wen et al., 2017	пик ~10 Гц	1	Н/У
Pereira et al., 2018	8–12 Гц	1	Н/У
Forschack et al., 2017	8–15 Гц, 16–30 Гц	3	Н/У
Cebolla et al., 2016	пик ~10 Гц	1	Н/У
Malcolm et al., 2018	8–12 Гц	2, 3	Н/У

Таблица 1. Окончание

Авторы	Частотный диапазон	Анализ мю-ритма ¹	Связь с СЗН ²
Социальное взаимодействие			
Yin et al., 2017	8–13 Гц	2	Да
Peled-Avron et al., 2018	8–13 Гц	2	Н/У
Fitzpatrick et al., 2019	8–10 Гц, 10–12 Гц	2	У
Gutsell et al., 2020	8–13 Гц	2	Н/У
Эмоции			
Moore et al., 2016	7.5–12.5 Гц	3	Да
Karakale et al., 2019	8–13 Гц	3	Да
Siqi-Liu et al., 2018	9–12 Гц, 16–20 Гц	2	У
Эмоции, социальное взаимодействие			
Ensenberg et al., 2017	8–13 Гц	2	Да
Язык и речь			
Cuellar, Del Toro, 2017	8–13 Гц, 15–25 Гц	3	Да
Kittilstved et al., 2018	8–13 Гц, 15–25 Гц	3	Н/У
Bechtold et al., 2018	8–10 Гц, 18–25 Гц	2	Н/У
Bowers et al., 2019	пики ~10 Гц, ~20 Гц	3	Н/У
Thornton et al., 2018	7–25 Гц	3	Н/У
Язык и речь, рабочая память, внимание			
Jenson et al., 2019	пики ~10 Гц, ~20 Гц	3	Н/У
Принятие решений			
Zhang, Gu, 2018	пики ~10 Гц, ~20 Гц	2, 3	Н/У
Принятие решений, обучение			
van de Vijver et al., 2018	9–14 Гц	1	Н/У
Индивидуальные различия			
Weiss et al., 2020	8–14 Гц	1	Н/У
Nishimura et al., 2018	8–13 Гц	2	Да

Примечание.¹ 1 – авторы анализируют мю-ритм только в центральных отведениях, без использования математических методов для разделения мю- и альфа-ритмов; 2 – авторы сообщают о значениях мю-ритма не только для центральных электродов; 3 – авторы используют математические методы для выделения мю-ритма с учетом индивидуальной топографии (например, анализ независимых компонент).

Note.¹ 1 – authors report mu rhythm values for central scalp locations only, without using mathematical methods to separate mu and alpha rhythms; 2 – authors report mu rhythm values for non-central scalp locations; 3 – authors use mathematical methods to isolate the mu rhythm, taking into account individual topography (for example, analysis of independent components).

Примечание.² “Да” – авторы связывают полученные данные о подавлении мю-ритма с системой зеркальных нейронов, “Н/У” – не упоминают СЗН, “Нет” – опровергают связь показателя подавления мю-ритма с СЗН, “У” – единичные упоминания СЗН в тексте без связи с собственными результатами.

Note.² “Yes” – authors associate of the obtained data on mu suppression with the system of mirror neurons, “N/M” – authors do not mention the mirror neuron system; “No” – authors refute the relation of the obtained data on mu suppression with the system of mirror neurons; “M” – authors mention the mirror neuron system in the text without reference to their results.

характеристик движения в этом условии (Kittilstved et al., 2018).

При этом большинство работ приводят результаты, касающиеся в основном десинхронизации или подавления мю-ритма; лишь в единичных работах приводятся данные, например, и о синхронизации: было показано, что при раскачивании маятника в своем темпе выражена синхронизация мю-ритма в аль-

фа-диапазоне, тогда как во время преднамеренной координации движений маятника с партнером – десинхронизация (Fitzpatrick et al., 2019).

В исследованиях принимали участие как люди, не обладающие специальными навыками, так и профессионалы в своей области деятельности: пианисты (Wu et al., 2016), теннисисты (Denis et al., 2017), космонавты (Се-

bolla et al., 2016), пилоты (Sestito et al., 2018). Среди используемых экспериментальных парадигм наиболее распространены просмотр видео (Angelini et al., 2018; Isoda et al., 2016; Kim J., Kim S., 2016; Shibuya et al., 2019; Simon, Mukamel, 2016; Denis et al., 2017; Heilmann et al., 2017; Riečanský et al., 2020; Pomiechowska, Csibra, 2017; Yin et al., 2017; Gutsell et al., 2020), изображений (Sestito et al., 2018) и реальных объектов (Kompatsiari et al., 2021); выполнение определенных действий (Lin et al., 2020; Park et al., 2018; Cuellar et al., 2016; Rimbart et al., 2018; Kooiman et al., 2020; Wen et al., 2017; Pereira et al., 2018; Cebolla et al., 2016; Peled-Avron et al., 2018; Fitzpatrick et al., 2019; Nishimura et al., 2018), а также сочетание выполнения и наблюдения за движением (Coll et al., 2017; Aridan et al., 2018; Krol et al., 2020; Malcolm et al., 2018). Кроме того, для модуляции мю-ритма используется тактильная стимуляция (Coll et al., 2017; Shibuya et al., 2019; Riečanský et al., 2020; Shen et al., 2017; Forschack et al., 2017; Smyk et al., 2018; Peled-Avron et al., 2018; Weiss et al., 2020), слуховая стимуляция (Wu et al., 2016; Thornton et al., 2018; Jenson et al., 2019), пассивные движения (Iwane et al., 2019), различного рода обучение или тренировка определенных действий (Alhajri et al., 2018; Jochumsen et al., 2017; Wu et al., 2017; Behmer, Fournier, 2016; Brunsdon et al., 2020; Bechtold et al., 2018), просмотр объектов с различными зрительными признаками (Wamain et al., 2018; Heilmann et al., 2019; Marini et al., 2019; van de Vijver et al., 2018) и эмоциональных стимулов (Moore et al., 2016; Karakale et al., 2019; Siqi-Liu et al., 2018; Ensenberg et al., 2017). Используются парадигмы, требующие от испытуемого наименования предъявляемых действий (Cuellar, Del Toro, 2017), принятия решения для получения вознаграждения (Zhang, Gu, 2018), а также проговаривания как про себя, так и вслух (Kittilstved et al., 2018; Bowers et al., 2019).

В большинстве современных работ для отделения мю-ритма от альфа-активности используются математические методы или по крайней мере указываются значения мю-ритма не только для центральных, но и для других электродов (табл. 1).

В большинстве работ нет упоминания СЗН или есть единичные упоминания, во многих она используется лишь для теоретического обоснования, но некоторые авторы напрямую связывают полученные результаты о подавлении мю-ритма с системой зеркаль-

ных нейронов. Например, сообщается, что слуховые стимулы могут активировать систему зеркальных нейронов человека, когда звуки связаны с действиями (Wu et al., 2016); активация СЗН связана с предсказуемостью действия (Krol et al., 2020); кратковременная физическая подготовка усиливает активацию зеркальной системы для наблюдения за действиями (Brunsdon et al., 2020); интенсивность реакции зеркальной системы во время наблюдения за действием уменьшается с уровнем сознательности восприятия наблюдателя (Simon, Mukamel, 2016).

Мы проанализировали, какие процессы изучают с помощью показателей мю-ритма (блоки табл. 1). Стоит отметить, что это деление в некоторых случаях достаточно условное: мы опирались на те результаты, которые обсуждают авторы как наиболее значимые, и те ключевые слова, которые они использовали в своих работах. Наибольшее число работ связано с восприятием (23) и моторными функциями (20). Были показаны отличия паттернов десинхронизации мю-ритма для разных видов движений. Так, при изучении концентрических и эксцентрических сокращений двуглавой мышцы было показано, что десинхронизация мю-ритма начинается раньше при выполнении эксцентрических сокращений, чем концентрических сокращений. Кроме того, только во время повторной серии выполнения наблюдались отличия топографии для двух типов движения: двусторонняя десинхронизация для эксцентрических сокращений, правосторонняя (отведение С4) во время концентрических сокращений; степень десинхронизации не отличалась для разных типов сокращений (Park et al., 2018). Десинхронизация мю-ритма была больше при глотании по сравнению с постукиванием языком, преимущественно в правом полушарии (Cuellar et al., 2016). Было выявлено снижение мощности мю-ритма во время предварительного замаха протезной ногой по сравнению с ходьбой без протеза, что может указывать на усиление моторного планирования и сенсомоторной интеграции (Kooiman et al., 2020). Также выявлена зависимость степени десинхронизации мю-ритма от скорости пассивного движения (Iwane et al., 2019), от предсказуемости выполняемого и наблюдаемого действия (Krol et al., 2020), от степени сознательности восприятия наблюдателя (Simon, Mukamel, 2016), от визуальных особенностей наблюдаемых действий (напри-

мер, различной визуальной перспективы) (Angelini et al., 2018; Heimann et al., 2019; Heimann et al., 2017; Riečanský et al., 2020) и объектов (например, “конфликтность” аффордансов вызывала уменьшение десинхронизации мю-ритма (Wamain et al., 2018), а реальность объектов вызывала увеличение десинхронизации (Marini et al., 2019)), от опыта испытуемых, касающегося предлагаемой им экспериментальной задачи (Wu et al., 2016; Sestito et al., 2018; Denis et al., 2017). Большая десинхронизация альфа-составляющей мю-ритма наблюдалась в условии выполнения действий с закрытыми глазами по сравнению с открытыми; стоит отметить, что для бета-составляющей мю-ритма этих различий не наблюдалось (Rimbert et al., 2018).

Отдельное направление работ посвящено влиянию обучения и определенных его видов на подавление мю-ритма. Выполнение движения в качестве обучения вызывало большую десинхронизацию по сравнению с обучением в виде наблюдения выполнения (Brunsdon et al., 2020; Alhajri et al., 2018), обучение простым операциям в целом приводило к увеличению десинхронизации мю-ритма (Behmer, Fournier, 2016), при этом длительность тренировки не оказывала влияния на подавление мю-ритма (Jochumsen et al., 2017). Музыкальное обучение, являющееся достаточно сложным, не усиливало подавление мю-ритма у испытуемых, не являвшихся музыкантами (Wu et al., 2017).

В работах, посвященных изучению социального взаимодействия, были выявлены большие эффекты десинхронизации мю-ритма для координированных взаимодействий по сравнению с действиями без координации с партнером (Yin et al., 2017; Fitzpatrick et al., 2019); показано влияние зрительного контакта на модуляцию десинхронизации (Kompatsiari et al., 2021; Ensenberg et al., 2017); усиление подавления мю-ритма во время утешительного прикосновения у утешающего партнера (Peled-Avron et al., 2018). При ожидании стимуляции большая десинхронизация наблюдалась, если она должна была быть применена к своей руке по сравнению с рукой партнера (Shen et al., 2017), а в ожидании стимуляции от партнера-человека подавление мю-ритма было больше, чем при ожидании стимуляции со стороны робота-партнера (Smyk et al., 2018). Оригинальную парадигму с предварительным написанием эссе использовали Гуцелл и соавторы: после составления

рассказа от первого лица о представителе другой расы нежели сами испытуемые наблюдалось значительное подавление мю-ритма при просмотре действий представитель другой этнической группы (Gutsell et al., 2020).

Интерес представляют работы, так или иначе затрагивающие процессы внимания (6), в которых особенно требуется контролировать смешение эффектов подавления мю- и альфа-ритмов, при этом лишь в половине из них авторы контролировали эти эффекты при анализе мю-ритма (Forschack et al., 2017; Malcolm et al., 2018; Jenson et al., 2019). Малькольм и соавторы, используя анализ независимых компонент и кластерный анализ для выделения корковых источников мю-ритма, показали большее подавление мю-ритма в условии повышенной сенсорной нагрузки (движущийся оптический поток) (Malcolm et al., 2018). В другой работе, выполненной с участием космонавтов, без контроля затылочных отведений и без дополнительной обработки, было показано, что десинхронизация мю-ритма увеличивалась в условиях невесомости, что по мнению авторов свидетельствует о большем участии моторной коры из-за высоких требований к постоянной корректировке позы тела в невесомости (Sebolla et al., 2016), однако такой эффект мог быть достигнут из-за большей десинхронизации альфа-ритма в сложных условиях невесомости, требующих большего внимания, эффекты которого авторы не контролировали, поэтому к их выводам следует подходить с осторожностью.

Появляются работы, использующие анализ мю-ритма для изучения эмоций (4), процессов, связанных с языком и речью (6). Была показана большая десинхронизация для речевых стимулов по сравнению с неречевыми как в альфа-, так и в бета-диапазоне мю-ритма (Thornton et al., 2018). При сравнении нейтральных и эмоциональных стимулов были получены противоречивые данные: в одной работе десинхронизация мю-ритма была больше при просмотре эмоциональных движений по сравнению с нейтральными (Siqui-Liu et al., 2018), при этом в другой работе при просмотре нейтральных лиц подавление мю-ритма было больше, чем при просмотре счастливых и грустных (Karakale et al., 2019). Больше подавление мю-ритма при предъявлении эмоциональных лиц, чем при предъявлении эмоциональных слов, было обнаружено в работе Мура и соавт. (Moore et al., 2016).

Единичные работы посвящены процессам принятия решений, рабочей памяти и индивидуальным различиям. Так, по мнению некоторых авторов, динамика принятия решения отражается в изменениях осцилляторной активности, в том числе мю-ритма (Zhang, Gu, 2018), а индивидуальные особенности, связанные с исполнительными функциями и скоростью обработки информации, могут оказывать влияние на модуляцию мю-ритма (Weiss et al., 2020).

Таким образом, в настоящее время анализ мю-ритма используется для изучения широкого спектра процессов, от моторных функций, традиционно связываемых с сенсомоторными ритмами, до языковых процессов и эмоций. Стоит отметить наметившиеся тенденции включения в анализ бета-составляющей мю-ритма наравне с альфа-составляющей, активное использование математических методов для выделения мю-ритма, а также обсуждение результатов без соотношения подавления мю-ритма с активностью системы зеркальных нейронов.

МЮ-РИТМ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Для клинических работ, как и в предыдущей главе, представлена информация об исследуемых частотных диапазонах, применении специальных методов для выделения мю-ритма из смеси с альфа-ритмом, связи с системой зеркальных нейронов (табл. 2).

Для пациентов с утраченными или нарушенными моторными функциями вследствие очаговых поражений (при нарушении мозгового кровообращения) мю-ритм используется в качестве диагностического маркера для оценки степени нарушения сенсомоторной функции, а также ее пластичности (восстановления или перестройки) в процессе реабилитации. У пациентов с нарушениями движений рук в результате ОНМК (острое нарушение мозгового кровообращения) или травматической болезни спинного мозга десинхронизация мю-ритма характеризуется меньшим топографическим распределением по сравнению со здоровыми испытуемыми, что авторы связывают с общим снижением уровня сенсомоторной десинхронизации при представлении движения (Либуркина и др., 2018). Десинхронизация альфа- и бета-составляющих мю-ритма у пациентов с ОНМК в пораженном полушарии коррелировала с

остаточной моторной функцией в паретичной верхней конечности (оценивалась согласно стандартным клиническим тестам) (Bartur et al., 2019), а использование устройств с интерфейсом “мозг-компьютер” в их реабилитации приводило к увеличению десинхронизации мю-ритма в ипсилезионном полушарии во время попыток движения поврежденной рукой (Remsik et al., 2019). Было обнаружено сниженное подавление мю-ритма при имитации движений у пациентов с идеомоторной апраксией после инсульта с поражением правой нижней теменной извилины и правой нижней лобной извилины, т.е. областей, которые предположительно входят в систему зеркальных нейронов и связаны с процессом имитации движений, затрудненным у пациентов с идеомоторной апраксией — они не могут повторить простые действия экспериментатора (Frenkel-Toledo et al., 2016). Показано, что у постинсультных больных снижена по сравнению со здоровыми испытуемыми основная частота мю-ритма как в состоянии покоя, так и при воображении движения кистью правой или левой руки, степень подавления мю-ритма при воображении движения в первичных соматосенсорных областях также была меньше у пациентов (Фролов и др., 2017а).

Исследование мю-ритма также представляет научный интерес и практическую ценность при исследовании двигательных нарушений у детей вследствие заболеваний нейроразвития. В обзоре Демас и соавторов отмечается, что наиболее часто у пациентов с односторонним церебральным параличом наблюдается снижение десинхронизации и синхронизации мю-ритма, но также обнаруживается его атипичная топография (Demas et al., 2019). При детском церебральном параличе с односторонним поражением спектральная мощность мю-ритма в пораженном полушарии не изменялась в ответ на моторные задания вне зависимости от задействованной конечности, при этом мощность мю-ритма повышалась в интактном полушарии, подтверждая гипотезу о том, что интактное полушарие берет на себя функцию тормозного контроля моторного поведения (Jongsma et al., 2020). У детей с диспраксией, характеризующейся проблемами с моторным контролем при различных формах поведения, таких как походка, поза, контроль движений глаз и воображаемое действие, выявляется более низкий уровень подавления, а также коге-

Таблица 2. Характеристики включенных в анализ клинических исследований: частотный диапазон, процедура анализа мю-ритма, связь с системой зеркальных нейронов³
Table 2. Characteristics of included clinical studies: frequency range, mu rhythm analysis, association with the mirror neuron system³

Авторы	Частотный диапазон	Анализ мю-ритма	Связь с СЗН
Двигательные нарушения в результате ОНМК			
Либуркина и др., 2018	4–40 Гц	3	Н/У
Bartur et al., 2019	12–20 Гц, 10–12 Гц	1	У
Frenkel-Toledo et al., 2016	8–10 Гц	2	Да
Remsik et al., 2019	8–12 Гц, 18–26 Гц	1	Н/У
Фролов и др., 2017а	5–30 Гц	3	Н/У
Церебральный паралич			
Jongsma et al., 2020	пик ~10 Гц	1	У
Диспраксия			
Lust et al., 2019	7.5–12.5 Гц	1	Да
СДВГ			
Yordanova et al., 2013	8–12 Гц	1	Н/У
Заикание			
Saltuklaroglu et al., 2017	3–34 Гц	3	Н/У
Jenson et al., 2020	8–13 Гц, 14–25 Гц	3	У
Пограничное расстройство личности			
Martin et al., 2017	8–13 Гц	1	Да
РАС			
Oberman et al., 2013	8–13 Гц	1	Да
Bernier et al., 2007	8–13 Гц	1	Да
Cole et al., 2018	8–10 Гц, 10–12 Гц	1	Да
de Vega et al., 2019	8–13 Гц, 15–20 Гц	2	Да
Dumas et al., 2014	8–10 Гц, 11–13 Гц	2	Да
Sotoodeh et al., 2020	8–10 Гц, 10–13 Гц, 15–25 Гц	1	Да
Hudac et al., 2017	10–12 Гц, 8–10 Гц	1	Да
Ruyschaert et al., 2014	пик ~8.58 Гц	1	Да
Шизофрения			
Horan et al., 2014	8–13 Гц	1	Да
Brown et al., 2016	8–13 Гц	1	Да
Гарах и др., 2014	8–13 Гц	3	У
McCormick et al., 2012	8–13 Гц	1	Да
Mitra et al., 2015	Н/У	1	Да
Singh et al., 2011	8–13 Гц	2	Н/У
Zaytseva et al., 2017	6–14 Гц	3	Да

Примечание.³ В табл. 2 используются те же обозначения, что и в табл. 1.
Note.³ In table 2 we use the same notations as in table 1.

рентности мю-ритма в лобно-теменных отделах в задании на имитацию наблюдаемого действия по сравнению с типично развивающимися сверстниками, что, по мнению этих авторов, отражает атипичное функционирование СЗН (Lust et al., 2019). У детей с синдро-

мом дефицита внимания и гиперактивности в отличие от контрольной группы увеличение десинхронизации мю-ритма наблюдалось на стимулы, которые не требовали двигательной реакции, поскольку обладали только частью характеристик целевых стимулов (Yordanova

et al., 2013). Вероятно, такие особенности сложных стимулов вызывают у этих детей не относящуюся к задаче двигательную активацию (Yordanova et al., 2013).

К нейрофизиологическим механизмам заикания относят нарушения работы базальных ганглиев и сенсомоторной системы, поэтому при данном нарушении речи важное значение имеет изучение мю-ритма (Jenson et al., 2020). В задачах пассивного прослушивания и слуховой дискриминации у взрослых с заиканием выявили повышенную десинхронизацию бета-составляющей мю-ритма при пассивном аудировании, а также пониженную синхронизацию альфа-составляющей мю-ритма в условиях дискриминации слуховых стимулов, что указывает на снижение сенсорной фильтрации (sensory gating) (Saltuklaroglu et al., 2017). У этих же испытуемых в другом исследовании было показано снижение десинхронизации альфа- и бета-составляющих мю-ритма в левом полушарии как при воспроизведении слов вслух, так и про себя, что, по мнению авторов, говорит о том, что нарушения сенсомоторной активности есть даже при беглой речи (пробы, в которых испытуемые заикались, были исключены из анализа) и могут приводить к сбивчивой речи (Jenson et al., 2020). Стоит отметить, что эта группа исследователей для выделения двух составляющих мю-ритма использовала анализ независимых компонент в отличие от многих других клинических работ, в которых мю-ритм анализировался только в центральных отведениях без дополнительной обработки (табл. 2).

При психических расстройствах со сложной клинической картиной мю-ритм часто изучается как потенциальный физиологический коррелят того или иного симптома, часто напрямую не связанного с моторными функциями, но, как предполагают многие авторы, ассоциированного с функцией системы зеркальных нейронов (табл. 2). Исследование пациентов с пограничным расстройством личности, состояние которых нередко характеризуется сложностями в проявлении эмпатии, которое связывают с активностью СЗН, не выявило значимых отличий мю-ритма от нормы, хотя у пациентов отмечался тренд временной задержки подавления мю-ритма в задании на наблюдение за действиями (Martin et al., 2017). Уильямс и соавторы впервые предположили, что дисфункция системы зеркальных нейронов лежит в основе

нарушений процесса имитации при аутизме, проявляющихся в трудностях копирования действий, а также подавления более стереотипного подражания, такого как эхолалия (Williams et al., 2001). В работе Оберман было показано снижение мю-ритма для детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) по сравнению с контрольной группой здоровых детей для условия наблюдения за действием, но не для выполнения, при этом увеличение подавления мю-ритма в зависимости от возраста наблюдалось в двух группах, что, по мнению авторов, отражает общий процесс развития, но не нормализацию работы системы зеркальных нейронов при РАС (Oberman et al., 2013). У взрослых с высокофункциональным аутизмом при восприятии движения (но не его воспроизведении) также обнаруживалось снижение подавления мю-ритма по сравнению с нейротипичными здоровыми, а их способность к имитации движений коррелировала с индексом подавления мю-ритма при восприятии движения (Bernier et al., 2007). Похожие данные были получены и в другом исследовании, однако снижение подавления мю-ритма при наблюдении движений у взрослых людей с аутизмом по сравнению с контрольной группой наблюдалось только для верхнего поддиапазона альфа-составляющей мю-ритма, но не для нижнего поддиапазона 8–10 Гц, поэтому авторы предполагают, что физиологические процессы, связанные с анализом движений, нарушаются не глобально, а избирательно (только при восприятии движений), а также ставят под сомнение утверждение о глобальной дисфункции СЗН при аутизме (Dumas et al., 2014). Коул и соавторы также не обнаружили отличий подавления мю-ритма в нижнем поддиапазоне 8–10 Гц у взрослых с РАС, однако сниженное подавление мю-ритма в этом поддиапазоне во фронтальных отведениях в правом полушарии во время наблюдения за действием, с последующим решением о намерении человека, выполняющего действие, у этих пациентов коррелировало с меньшей способностью распознавать намерения других (Cole et al., 2018). Степень выраженности аутистических симптомов, по всей видимости, оказывает влияние и на физиологические механизмы обработки стимулов, связанных с целенаправленными движениями. Так, было показано, что у взрослых с высоким уровнем аутистических симптомов не происходит подавления альфа- и бета-со-

ставляющих мю-ритма в ответ на восприятие действий с предметами, а также в ответ на восприятие объектов, с которыми можно производить какие-либо целенаправленные действия (например, фен) (de Vega et al., 2019).

Стоит отметить, что большинство работ, посвященных РАС у детей и взрослых, анализируют мю-ритм только в центральных отведениях, без дополнительной обработки (табл. 2), однако в некоторых работах для контроля эффектов, связанных с вниманием, использовалось отслеживание движений глаз (например, Cole et al., 2018; Sotoodeh et al., 2020). В одной из таких работ было показано, что две составляющие мю-ритма при восприятии движения не отличались у детей с РАС и контрольной группы, а затем, используя айтрекер, было обнаружено, что дети с РАС уделяли меньшее внимание стимулам с движением, что, по мнению авторов, может ставить под сомнение результаты предыдущих ЭЭГ-исследований, которые не контролировали зрительное внимание и обнаружили возможный дефицит функций СЗН у людей с РАС (Sotoodeh et al., 2020). В другом исследовании, хотя и анализировали только альфа-составляющую мю-ритма, также не выявили отличий реактивности мю-ритма у детей с РАС и детей контрольной группы как во время выполнения, так и при наблюдении целенаправленных действий (Ruyschaert et al., 2014). Помимо недостаточного контроля эффектов внимания такие противоречия в результатах связывают с фенотипической и генетической гетерогенностью РАС, а также с функциональными различиями нижних и верхних поддиапазонов альфа-составляющей мю-ритма: предполагают, что абберрантные паттерны при РАС специфичны для верхней мю-полосы, тогда как нижняя полоса отражает менее атипичные паттерны (Nudac et al., 2017; Dumas et al., 2014).

Нарушения обработки социальной и эмоциональной информации при шизофрении связывают с аномально функционирующей системой зеркальных нейронов, что обуславливает большую часть энцефалографических исследований мю-ритма при данной патологии (McCormick et al., 2012; табл. 2). Отмечают увеличенное подавление мю-ритма над сенсомоторной корой левого полушария у пациентов в остром психотическом состоянии по сравнению со здоровыми испытуемыми и пациентами в ремиссии, которое было связано с позитивными симптомами (McCormick et al., 2012).

Авторы предположили, что аномальная активность СЗН может наблюдаться во время активной (психотической) фазы болезни и коррелирует с тяжестью психоза (McCormick et al., 2012). В других исследованиях отличий показателя реактивности мю-ритма у хронических больных в ремиссии и здоровых испытуемых также обнаружено не было (Horan et al., 2014; Brown et al., 2016). В работе Сингх и соавторов у больных шизофренией с первым эпизодом было обнаружено, напротив, сниженное подавление мю-ритма при наблюдении за биологическим движением по сравнению со здоровыми испытуемыми (Singh et al., 2011), при этом степень десинхронизации мю-ритма коррелировала с выраженностью негативных симптомов (Assessment of Negative Symptoms, SANS) и показателями социальной адаптации (Social Adjustment Scale – Self report, SAS-SR). Было показано, что реактивность мю-ритма до и после антипсихотической терапии не отличалась у пациентов с первыми психотическими эпизодами, однако большее подавление мю-ритма в остром состоянии коррелировало с лучшим восстановлением процесса мышления (оценивалось по шкале PANSS) в результате антипсихотической терапии (Mitra et al., 2015). Стоит отметить, что в этих работах мю-ритм анализировался без дополнительной обработки (табл. 2). С использованием анализа главных компонент для выделения мю-ритма нами было показано сниженное подавление мю-ритма при воображении движения у больных шизофренией с первым приступом по сравнению со здоровыми испытуемыми, а также отсутствие межполушарной асимметрии мю-ритма у праворуких пациентов с шизофренией, что может быть связано с нарушением нисходящего контроля над сенсомоторными зонами левого полушария (Гарах и др., 2014). В описанных нами клинических случаях кататонической шизофрении, в которых моторные нарушения были одним из ключевых клинических симптомов, подавление мю-ритма при воображении движения было менее выражено у этих пациентов во фронтальных и центральных отведениях по сравнению не только со здоровыми испытуемыми, но и по сравнению с больными параноидной шизофренией (Zaytseva et al., 2017).

Таким образом, в клинических исследованиях показатель подавления мю-ритма используется для оценки сохранности двигательной

функции и динамики ее восстановления при нарушениях мозгового кровообращения, нарушениях нейроразвития (ДЦП и некоторых процессах с изолированными нарушениями моторики или моторного компонента речи). Мю-ритм имеет, как правило, отклонения в пораженном полушарии, могут страдать его временные характеристики, обуславливая патологические проявления (например, импульсивность). При психических расстройствах данные о реактивности мю-ритма носят достаточно противоречивый характер. С одной стороны, такие противоречия могут быть связаны с гетерогенностью выборки пациентов без учета особенностей их клинической картины. С другой стороны, анализ мю-ритма во многих клинических исследованиях был ограничен центральными отведениями, без дополнительной обработки, а эффекты изменения внимания не всегда контролировались должным образом. Оценка реактивности мю-ритма в гомогенных клинических группах, а также на различных стадиях заболевания с применением математических методов анализа может дать более достоверные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мю-ритм, описанный 70 лет назад, является удобным инструментом для изучения моторных функций. Подавление мю-ритма вызывается как активным, так и пассивным движением или даже простой мыслью о движении. В настоящее время анализ десинхронизации мю-ритма находит практическое применение при реабилитационных мероприятиях, используется для изучения нормального развития и различных заболеваний. В современных экспериментальных работах показаны связь этого ритма и его возможная роль для широкого спектра процессов – восприятия, обучения, социального функционирования, и даже эмоций, и процессов принятия решений. Нам представляется важным изучение не только альфа-, но и бета-составляющей мю-ритма, учитывая возможный риск упустить потенциально значимые эффекты. Одна из ключевых проблем заключается в том, надежно ли мю-ритм отличается от альфа-активности. С ней связаны возникающие методические вопросы, к решению которых не все авторы подходят добросовестно, анализируя мю-ритм. В том числе из-за этой проблемы использование показателя

подавления мю-ритма в качестве индекса активации системы зеркальных нейронов ставится под сомнение. Важным для будущих исследований являются использование современных методологических подходов для анализа мю-ритма и контроль параметров, сопряженных с процессами внимания.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 гг. (AAAA-A17-117092040004-0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александров А.А., Тугин С.М.* Изменения мю-ритма при различных формах двигательной активности и наблюдении движений. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2010. 96 (11): 46–54.
- Аликина М.А., Махин С.А., Павленко В.Б.* Амплитудно-частотные, топографические, возрастные особенности и функциональное значение сенсомоторного ритма ЭЭГ. Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2016. 2 (2): 3–24.
- Гарах Ж.В., Зайцева Ю.С., Новотоцкий-Власов В.Ю., Хаердинова О.Ю., Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Стрелец В.Б.* Подавление мю-ритма ЭЭГ при представлении движения у больных шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. 24 (3): 5–11.
- Керечанин Я.В., Гусек Д., Бобров П.Д., Федотова И.Р., Фролов А.А.* Источники электрической активности областей мозга, вовлеченных в воображение движений. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69 (6): 711–725.
- Лебедева Н.Н., Буркитбаев С.Е., Каримова Е.Д.* Активация зеркальной системы мозга зависит от способа предъявления стимулов: непосредственно экспериментатором или как видеоролик. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2020. 70 (4): 460–472.
- Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д., Карпычев В.В., Мальцев В.Ю.* Зеркальная система мозга при наблюдении, выполнении и представлении моторных задач – нейрофизиологическое отражение восприятия чужого сознания. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2018. 68 (2): 204–215.
- Либуркина С.П., Васильев А.Н., Каплан А.Я., Иванова Г.Е., Чуканова А.С.* Пилотное исследование идеомоторного тренинга в контуре интерфейса мозг–компьютер у пациентов с двигательными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. 118 (9): 63–68.

- Мокиенко О.А., Черникова Л.А., Фролов А.А., Бобров П.Д. Воображение движения и его практическое применение. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2013. 63 (2): 195–204.
- Фролов А.А., Азиатская Г.А., Бобров П.Д., Люкманов Р.Х., Федотова И.Р., Гусек Д., Снашел В. Электрофизиологическая активность мозга при управлении интерфейсом мозг-компьютер, основанным на воображении движений. Физиология человека. 2017а. 43 (5): 17–28.
- Фролов А.А., Федотова И.Р., Гусек Д., Бобров П.Д. Ритмическая активность мозга и интерфейс мозг-компьютер, основанный на воображении движений. Успехи физиол. наук. 2017б. 48 (3): 72–91.
- Aflalo T., Zhang C.Y., Rosario E.R., Pouratian N., Urban G.A., Andersen R.A. A shared neural substrate for action verbs and observed actions in human posterior parietal cortex. *Sci Adv.* 2020. 6 (43): eabb3984.
- Alhajri N., Hodges N.J., Zwicker J.G., Virji-Babul N. Mu Suppression Is Sensitive to Observational Practice but Results in Different Patterns of Activation in Comparison with Physical Practice. *Neural plasticity.* 2018. 2018: 8309483.
- Angelini M., Fabbri-Destro M., Lopomo N.F., Gobbo M., Rizzolatti G., Avanzini P. Perspective-dependent reactivity of sensorimotor mu rhythm in alpha and beta ranges during action observation: an EEG study. *Scientific reports.* 2018. 8 (1): 1–11.
- Aridan N., Ossmy O., Buaron B., Reznik D., Mukamel R. Suppression of EEG mu rhythm during action observation corresponds with subsequent changes in behavior. *Brain research.* 2018. 1691: 55–63.
- Arnstein D., Cui F., Keyzers C., Maurits N.M., Gazzola V. μ -suppression during action observation and execution correlates with BOLD in dorsal premotor, inferior parietal, and SI cortices. *J Neurosci.* 2011. 31 (40): 14243–14249.
- Avanzini P., Fabbri-Destro M., Dalla Volta R., Daprati E., Rizzolatti G., Cantalupo G. The dynamics of sensorimotor cortical oscillations during the observation of hand movements: an EEG study. 2012. *PLoS One.* 7 (5): e37534.
- Bartur G., Pratt H., Soroker N. Changes in mu and beta amplitude of the EEG during upper limb movement correlate with motor impairment and structural damage in subacute stroke. *Clinical neurophysiology.* 2019. 130 (9): 1644–1651.
- Bechtold L., Ghio M., Lange J., Bellebaum C. Event-related desynchronization of mu and beta oscillations during the processing of novel tool names. *Brain and language.* 2018. 177: 44–55.
- Behmer Jr.L.P., Fournier L.R. Mirror neuron activation as a function of explicit learning: changes in mu-event-related power after learning novel responses to ideomotor compatible, partially compatible, and non-compatible stimuli. *European Journal of Neuroscience.* 2016. 44 (10): 2774–2785.
- Bernier R., Dawson G., Webb S., Murias M. EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain and cognition.* 2007. 64 (3): 228–237.
- Bimbi M., Festante F., Coudé G., Vanderwert R.E., Fox N.A., Ferrari P.F. Simultaneous scalp recorded EEG and local field potentials from monkey ventral premotor cortex during action observation and execution reveals the contribution of mirror and motor neurons to the mu-rhythm. *NeuroImage.* 2018. 175: 22–31.
- Boonstra T.W., Daffertshofer A., Breakspear M., Beek P.J. Multivariate time-frequency analysis of electromagnetic brain activity during bimanual motor learning. *Neuroimage.* 2007. 36 (2): 370–377.
- Bowers A., Saltuklaroglu T., Jenson D., Harkrider A., Thornton D. Power and phase coherence in sensorimotor mu and temporal lobe alpha components during covert and overt syllable production. *Experimental brain research.* 2019. 237 (3): 705–721.
- Bowman L.C., Bakermans-Kranenburg M.J., Yoo K.H., Cannon E.N., Vanderwert R.E., Ferrari P.F., van IJzendoorn M.H., Fox N.A. The mu-rhythm can mirror: Insights from experimental design, and looking past the controversy. *Cortex.* 2017. 96: 121–125.
- Braadbaart L., Williams J.H., Waiter G.D. Do mirror neuron areas mediate mu rhythm suppression during imitation and action observation? *International Journal of Psychophysiology.* 2013. 89 (1): 99–105.
- Brinkman L., Stolk A., Dijkerman H.C., de Lange F.P., Toni I. Distinct roles for alpha- and beta-band oscillations during mental simulation of goal-directed actions. *J. Neurosci.* 2014. 34 (44): 14783–14792.
- Brismar T. Review The human EEG—physiological and clinical studies. *Physiol Behav.* 2007. 92 (1–2): 141–147.
- Brown E.C., Gonzalez-Liencre C., Tas C. Reward modulates the mirror neuron system in schizophrenia: A study into the mu rhythm suppression, empathy, and mental state attribution. *Soc. Neurosci.* 2016. 11 (2): 175–186.
- Bruni S., Gerbella M., Bonini L., Borra E., Coudé G., Ferrari P.F., Rozzi S. Cortical and subcortical connections of parietal and premotor nodes of the monkey hand mirror neuron network. *Brain Structure and Function.* 2018. 223 (4): 1713–1729.
- Brunsdon V.E.A., Bradford E.E.F., Smith L., Ferguson H.J. Short-term physical training enhances mirror system activation to action observation. *Soc Neurosci.* 2020. 15 (1): 98–107.

- Buneo C.A., Jarvis M.R., Batista A.P., Andersen R.A.* Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature*. 2002. 416: 632–636.
- Capotosto P., Babiloni C., Romani G.L., Corbetta M.* Frontoparietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *J. Neurosci.* 2009. 29: 5863–5872.
- Carlqvist H., Nikulin V.V., Strömberg J.O., Brisman T.* Amplitude and phase relationship between alpha and beta oscillations in the human electroencephalogram. *Med Biol Eng Comput.* 2005. 43 (5): 599–607.
- Caspers S., Zilles K., Laird A.R., Eickhoff S.B.* ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *NeuroImage*. 2010. 50: 1148–1167.
- Cebolla A.M., Petieau M., Dan B., Balazs L., McIntyre J., Chéron G.* Cerebellar contribution to visuo-attentional alpha rhythm: insights from weightlessness. *Scientific reports*. 2016. 6 (1): 1–10.
- Chatrian G.E., Petersen M.C., Lazarte J.A.* The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 1959. 11: 497–510.
- Cochin S., Barthelemy C., Roux S., Martineau J.* Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *Eur J Neurosci.* 1999. 11: 1839–1842.
- Cole E.J., Barraclough N.E., Enticott P.G.* Investigating Mirror System (MS) Activity in Adults with ASD When Inferring Others' Intentions Using Both TMS and EEG. *Journal of autism and developmental disorders*. 2018. 48 (7): 2350–2367.
- Coll M.P., Press C., Hobson H., Catmur C., Bird G.* Crossmodal classification of mu rhythm activity during action observation and execution suggests specificity to somatosensory features of actions. *Journal of Neuroscience*. 2017. 37 (24): 5936–5947.
- Cook R., Bird G., Catmur C., Press C., Heyes C.* Mirror neurons: from origin to function. *Behav Brain Sci.* 2014. 37: 177–192.
- Cuellar M.E., Del Toro C.M.* Time-Frequency Analysis of Mu Rhythm Activity during Picture and Video Action Naming Tasks. *Brain Sci.* 2017. 7 (9): 114.
- Cuellar M., Harkrider A.W., Jenson D., Thornton D., Bowers A., Saltuklaroglu T.* Time-frequency analysis of the EEG mu rhythm as a measure of sensorimotor integration in the later stages of swallowing. *Clinical Neurophysiology*. 2016. 127 (7): 2625–2635.
- Cuevas K., Cannon E.N., Yoo K., Fox N.A.* The infant EEG mu rhythm: methodological considerations and best practices. *Dev. Rev.* 2014. 34 (1): 26–43.
- Debnath R., Salo V.C., Buzzell G.A., Yoo K.H., Fox N.A.* Mu rhythm desynchronization is specific to action execution and observation: Evidence from time-frequency and connectivity analysis. *Neuroimage*. 2019. 184: 496–507.
- Démas J., Bourguignon M., Périvier M., De Tiège X., Dinomais M., Van Bogaert P.* Mu rhythm: State of the art with special focus on cerebral palsy. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2019. 63 (5): 439–446.
- Denis D., Rowe R., Williams A.M., Milne E.* The role of cortical sensorimotor oscillations in action anticipation. *Neuroimage*. 2017. 146: 1102–1114.
- De Vega M., Padrón I., Moreno I.Z., García-Marco E., Domínguez A., Marrero H., Hernández S.* Both the mirror and the affordance systems might be impaired in adults with high autistic traits. Evidence from EEG mu and beta rhythms. *Autism research*. 2019. 12 (7): 1032–1042.
- Dillon D.G., Pizzagalli D.A.* Inhibition of action, thought, and emotion: a selective neurobiological review. *Applied and Preventive Psychology*. 2007. 12 (3): 99–114.
- Dinstein I., Thomas C., Behrmann M., Heeger D.J.* A mirror up to nature. *Current Biology*. 2008. 18 (1): R13–R18.
- Di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L., Gallese V., Rizzolatti G.* Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental brain research*. 1992. 91 (1): 176–180.
- Dumas G., Soussignan R., Hugueville L., Martinerie J., Nadel J.* Revisiting mu suppression in autism spectrum disorder. *Brain research*. 2014. 1585: 108–119.
- Engel A.K., Fries P.* Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Current opinion in neurobiology*. 2010. 20: 156–165.
- Ensenberg N.S., Perry A., Aviezer H.* Are you looking at me? Mu suppression modulation by facial expression direction. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2017. 17 (1): 174–184.
- Fitzpatrick P., Mitchell T., Schmidt R.C., Kennedy D., Frazier J.A.* Alpha band signatures of social synchrony. *Neuroscience letters*. 2019. 699: 24–30.
- Forschack N., Nierhaus T., Müller M.M., Villringer A.* Alpha-Band Brain Oscillations Shape the Processing of Perceptible as well as Imperceptible Somatosensory Stimuli during Selective Attention. *J Neurosci*. 2017. 37 (29): 6983–6994.
- Fox N.A., Bakermans-Kranenburg M.J., Yoo K.H., Bowman L.C., Cannon E.N., Vanderwert R.E., Ferrari P.F., van IJzendoorn M.H.* Assessing human mirror activity with EEG mu rhythm: A meta-analysis. *Psychol Bull.* 2016. 142 (3): 291–313.
- Frenkel-Toledo S., Bentin S., Perry A., Liebermann D.G., Soroker N.* Dynamics of the EEG power in the frequency and spatial domains during observation and execution of manual movements. *Brain Res*. 2013. 1509: 43–57.
- Frenkel-Toledo S., Liebermann D.G., Bentin S., Soroker N.* Dysfunction of the Human Mirror Neuron

- System in Ideomotor Apraxia: Evidence from Mu Suppression. *Journal of cognitive neuroscience*. 2016. 28 (6): 775–791.
- Garakh Z., Novototsky-Vlasov V., Larionova E., Zaytseva Y. Mu rhythm separation from the mix with alpha rhythm: Principal component analyses and factor topography. *Journal of Neuroscience Methods*. 2020. 346: 108892.
- Gastaut H. Étude électrocorticographique de la réactivité des rythmes rolandiques. *Rev. Neurologique*. 1952. 87: 176–182.
- Gehring J.E., Arpin D.J., Heinrichs-Graham E., Wilson T.W., Kurz M.J. Practice modulates motor-related beta oscillations differently in adolescents and adults. *J Physiol*. 2019. 597 (12): 3203–3216.
- Gutsell J.N., Simon J.C., Jiang Y. Perspective taking reduces group biases in sensorimotor resonance. *Cortex*. 2020. 131: 42–53.
- Hanakawa T. Organizing motor imageries. *Neuroscience research*. 2016. 104: 56–63.
- Hari R., Salmelin R. Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull. *Trends in neurosciences*. 1997. 20 (1): 44–49.
- Heimann K.S., Uithol S., Calbi M., Umiltà M.A., Guerra M., Gallese V. “Cuts in Action”: A High-Density EEG Study Investigating the Neural Correlates of Different Editing Techniques in Film. *Cogn Sci*. 2017. 41 (6): 1555–1588.
- Heimann K., Uithol S., Calbi M., Umiltà M.A., Guerra M., Fingerhut J., Gallese V. Embodying the camera: An EEG study on the effect of camera movements on film spectators sensorimotor cortex activation. *PLoS one*. 2019. 14 (3): e0211026.
- Heinrichs-Graham E., Wilson T.W. Coding complexity in the human motor circuit. *Hum Brain Mapp*. 2015. 36 (12): 5155–5167.
- Hobson H.M., Bishop D.V.M. Mu suppression – A good measure of the human mirror neuron system? *Cortex*. 2016. 82: 290–310.
- Hobson H.M., Bishop D.V. The interpretation of mu suppression as an index of mirror neuron activity: past, present and future. *R Soc Open Sci*. 2017. 4 (3): 160662.
- Horan W.P., Pineda J.A., Wynn J.K., Iacoboni M., Green M.F. Some markers of mirroring appear intact in schizophrenia: evidence from mu suppression. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*. 2014. 14 (3): 1049–1060.
- Hudac C.M., Stessman H.A.F., DesChamps T.D., Kresse A., Faja S., Neuhaus E., Webb S.J., Eichler E.E., Bernier R.A. Exploring the heterogeneity of neural social indices for genetically distinct etiologies of autism. *J Neurodev Disord*. 2017. 9: 24.
- Isoda K., Sueyoshi K., Ikeda Y., Nishimura Y., Hisanaga I., Orlic S., Higuchi S. Effect of the hand-omitted tool motion on mu rhythm suppression. *Frontiers in human neuroscience*. 2016. 10: 266.
- Iwane F., Lisi G., Morimoto J. EEG sensorimotor correlates of speed during forearm passive movements. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2019. 27 (9): 1667–1675.
- Jensen O., Mazaheri A. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci*. 2010. 4: 186.
- Jenson D., Bowers A.L., Harkrider A.W., Thornton D., Cuellar M., Saltuklaroglu T. Temporal dynamics of sensorimotor integration in speech perception and production: independent component analysis of EEG data. *Front Psychol*. 2014. 5: 656.
- Jenson D., Bowers A.L., Hudock D., Saltuklaroglu T. The Application of EEG Mu Rhythm Measures to Neurophysiological Research in Stuttering. *Frontiers in human neuroscience*. 2020. 13: 458.
- Jenson D., Thornton D., Harkrider A.W., Saltuklaroglu T. Influences of cognitive load on sensorimotor contributions to working memory: an EEG investigation of mu rhythm activity during speech discrimination. *Neurobiology of learning and memory*. 2019. 166: 107098.
- Jochumsen M., Rovsing C., Rovsing H., Cremoux S., Signal N., Allen K., Taylor D., Niazi I.K. Quantification of Movement-Related EEG Correlates Associated with Motor Training: A Study on Movement-Related Cortical Potentials and Sensorimotor Rhythms. *Front Hum Neurosci*. 2017. 11: 604.
- John A.M.S., Kao K., Choksi M., Liederman J., Grieve P.G., Tarullo A.R. Variation in infant EEG power across social and nonsocial contexts. *J Exp Child Psychol*. 2016. 152: 106–122.
- Jongsma M., Steenbergen B., Baas C.M., Aarts P.B., van Rijn C.M. Lateralized EEG mu power during action observation and motor imagery in typically developing children and children with unilateral Cerebral Palsy. *Clinical neurophysiology*. 2020. 131 (12): 2829–2840.
- Karakale O., Moore M.R., Kirk I.J. Mental simulation of facial expressions: Mu suppression to the viewing of dynamic neutral face videos. *Frontiers in human neuroscience*. 2019. 13: 34.
- Kessler K., Biermann-Ruben K., Jonas M., Siebner H.R., Baumer T., Munchau A., Schnitzler A. Investigating the human mirror neuron system by means of cortical synchronization during the imitation of biological movements. *Neuroimage*. 2006. 33 (1): 227–238.
- Kilavik B.E., Zaepffel M., Brovelli A., MacKay W.A., Riehle A. The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex. *Experimental neurology*. 2013. 245: 15–26.
- Kim J., Kim S. The effects of visual stimuli on EEG mu rhythms in healthy adults. *Journal of physical therapy science*. 2016. 28 (6): 1748–1752.
- Kittilstved T., Reilly K.J., Harkrider A.W., Casenhiser D., Thornton D., Jenson D.E., Saltuklaroglu T. The ef-

- fects of fluency enhancing conditions on sensorimotor control of speech in typically fluent speakers: an EEG mu rhythm study. *Frontiers in human neuroscience*. 2018. 12: 126.
- Klass D.W., Bickford R.G.* Observations on the rolandic arceau rhythm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1957. 9 (3): 570.
- Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S.* EEG alpha oscillations: the inhibition timing hypothesis. *Brain research reviews*. 2007. 53: 63–88.
- Kompatsiari K., Bossi F., Wykowska A.* Eye contact during joint attention with a humanoid robot modulates oscillatory brain activity. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2021. 16 (4): 383–392.
- Kooiman V.G.M., van Keeken H.G., Maurits N.M., Weerdesteyn V., Solis-Escalante T.* Rhythmic neural activity is comodulated with short-term gait modifications during first-time use of a dummy prosthesis: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil*. 2020. 17 (1): 134.
- Krol M.A., Schutter D.J.L.G., Jellema T.* Sensorimotor cortex activation during anticipation of upcoming predictable but not unpredictable actions. *Social neuroscience*. 2020. 15 (2): 214–226.
- Kuhlman W.N.* Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1978. 44: 83–93.
- Lin N.H., Liu C.H., Lee P., Guo L.Y., Sung J.L., Yen C.W., Liaw L.J.* Backward Walking Induces Significantly Larger Upper-Mu-Rhythm Suppression Effects Than Forward Walking Does. *Sensors*. 2020. 20 (24): 7250.
- Livi A., Lanzilotto M., Maranesi M., Fogassi L., Rizzolatti G., Bonini L.* Agent-based representations of objects and actions in the monkey pre-supplementary motor area. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019. 116 (7): 2691–2700.
- Lust J.M., van Schie H.T., Wilson P.H., van der Helden J., Pelzer B., Steenbergen B.* Activation of Mirror Neuron Regions Is Altered in Developmental Coordination Disorder (DCD)-Neurophysiological Evidence Using an Action Observation Paradigm. *Frontiers in human neuroscience*. 2019. 13: 232.
- Makeig S., Delorme A., Westerfield M., Jung T.P., Townsend J., Courchesne E., Sejnowski T.J.* Electroencephalographic brain dynamics following manually responded visual targets. *PLoS Biol*. 2004. 2: 747–762.
- Malcolm B.R., Foxe J.J., Butler J.S., Molholm S., De Sanctis P.* Cognitive load reduces the effects of optic flow on gait and electrocortical dynamics during treadmill walking. *J Neurophysiol*. 2018. 120 (5): 2246–2259.
- Marini F., Breeding K.A., Snow J.C.* Distinct visuo-motor brain dynamics for real-world objects versus planar images. *Neuroimage*. 2019. 195: 232–242.
- Marshall P.J., Meltzoff A.N.* Neural mirroring mechanisms and imitation in human infants. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2014. 369 (1644): 20130620.
- Martin F., Flasbeck V., Brown E.C., Brüne M.* Altered mu-rhythm suppression in Borderline Personality Disorder. *Brain research*. 2017. 1659: 64–70.
- Mazaheri A., Nieuwenhuis I.L.C., van Dijk H., Jensen O.* Prestimulus alpha and mu activity predicts failure to inhibit motor responses. *Human brain mapping*. 2009. 30 (6): 1791–1800.
- McCormick L.M., Brumm M.C., Beadle J.N., Paradiso S., Yamada T., Andreasen N.* Mirror neuron function, psychosis, and empathy in schizophrenia. *Psychiatry research*. 2012. 201 (3): 233–239.
- McFarland D.J., Miner L.A., Vaughan T.M., Wolpaw J.R.* Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain Topogr*. 2000. 12 (3): 177–186.
- Mitra S., Haque Nizamie S., Goyal N., Tikka S.K.* Event related desynchronisation of mu-wave over right sensorimotor cortex at baseline may predict subsequent response to antipsychotics in Schizophrenia. *Asian journal of psychiatry*. 2015. 14: 19–21.
- Mizuhara H.* Cortical dynamics of human scalp EEG origins in a visually guided motor execution. *Neuroimage*. 2012. 62 (3): 1884–1895.
- Moisello C., Blanco D., Lin J., Panday P., Kelly S.P., Quartarone A., Di Rocco A., Cirelli C., Tononi G., Ghilardi M.F.* Practice changes beta power at rest and its modulation during movement in healthy subjects but not in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2015. 5 (10): e00374.
- Molenberghs P., Cunnington R., Mattingley J.B.* Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012. 36 (1): 341–349.
- Moore M.R., Franz E.A.* Mu rhythm suppression is associated with the classification of emotion in faces. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2016. 17 (1): 224–234.
- Moreno I., de Vega M., León I.* Understanding action language modulates oscillatory mu and beta rhythms in the same way as observing actions. *Brain Cogn*. 2013. 82 (3): 236–242.
- Mukamel R., Ekstrom A.D., Kaplan J., Iacoboni M., Fried I.* Single-Neuron Responses in Humans during Execution and Observation of Actions. *Current Biology*. 2010. 20 (8): 750–756.
- Mulder T.* Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007. 114 (10): 1265–1278.
- Muthukumaraswamy S.D., Johnson B.W.* Changes in rolandic mu rhythm during observation of a precision grip. *Psychophysiology*. 2004. 41 (1): 152–156.
- Muthukumaraswamy S.D., Johnson B.W., McNair N.A.* Mu rhythm modulation during observation of an

- object-directed grasp. *Cognitive brain research*. 2004. 19 (2): 195–201.
- Muthukumaraswamy S.D., Singh K.D. Modulation of the human mirror neuron system during cognitive activity. *Psychophysiology*. 2008. 45 (6): 896–905.
- Nishimura Y., Ikeda Y., Higuchi S. The relationship between inhibition of automatic imitation and personal cognitive styles. *J Physiol Anthropol*. 2018. 37 (1): 1–10.
- Oberman L.M., Hubbard E.M., McCleery J.P., Altschuler E.L., Ramachandran V.S., Pineda J.A. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Research. Cognitive Brain Research*. 2005. 24 (2): 190–198.
- Oberman L.M., McCleery J.P., Hubbard E.M., Bernier R., Wiersema J.R., Raymaekers R., Pineda J.A. Developmental changes in mu suppression to observed and executed actions in autism spectrum disorders. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2013. 8 (3): 300–304.
- Oberman L.M., Pineda J.A., Ramachandran V.S. The human mirror neuron system: A link between action observation and social skills. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2007. 2 (1): 62–66.
- Oosterhof N.N., Tipper S.P., Downing P.E. Crossmodal and action-specific: neuroimaging the human mirror neuron system. *Trends Cogn Sci*. 2013. 17(7): 311–318.
- Park J.H., Cynn H.S., Cha K.S., Kim K.H., Jeon H.S. Event-related desynchronization of mu rhythms during concentric and eccentric contractions. *Journal of motor behavior*. 2018. 50 (4): 457–466.
- Park W., Kwon G.H., Kim D.H., Kim Y.H., Kim S.P., Kim L. Assessment of cognitive engagement in stroke patients from single-trial EEG during motor rehabilitation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2015. 23 (3): 351–362.
- Peled-Avron L., Goldstein P., Yellinek S., Weissman-Fogel I., Shamay-Tsoory S.G. Empathy during consoling touch is modulated by mu-rhythm: An EEG study. *Neuropsychologia*. 2018. 116: 68–74.
- Pereira M., Argelaguet F., Millán J.D.R., Lécuyer A. Novice shooters with lower pre-shooting alpha power have better performance during competition in a virtual reality scenario. 2018. *Frontiers in psychology*. 9: 527.
- Perry A., Bentin S. Does focusing on hand-grasping intentions modulate electroencephalogram mu and alpha suppressions? *Neuroreport*. 2010. 21 (16): 1050–1054.
- Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 1999. 110 (11): 1842–1857.
- Pfurtscheller G., Neuper C., Krausz G. Functional dissociation of lower and upper frequency mu rhythms in relation to voluntary limb movement. *Clin Neurophysiol*. 2000. 111 (10): 1873–1879.
- Pilacinski A., Lindner A. Distinct contributions of human posterior parietal and dorsal premotor cortex to reach trajectory planning. *Sci Rep*. 2019. 9: 1962.
- Pineda J.A. The functional significance of mu rhythms: translating “seeing” and “hearing” into “doing”. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005. 50 (1): 57–68.
- Pollok B., Latz D., Krause V., Butz M., Schnitzler A. Changes of motor-cortical oscillations associated with motor learning. *Neuroscience*. 2014. 275: 47–53.
- Pomiechowska B., Csibra G. Motor activation during action perception depends on action interpretation. *Neuropsychologia*. 2017. 105: 84–91.
- Proverbio A.M. Tool perception suppresses 10–12 Hz mu rhythm of EEG over the somatosensory area. *Biol Psychol*. 2012. 91 (1): 1–7.
- Rashid M., Sulaiman N., Majeed A.P.A., Musa R.M., Nasir A.F.A., Bari B.S., Khatun S. Current status, challenges, and possible solutions of EEG-based brain-computer interface: a comprehensive review. *Front Neurobot*. 2020. 14.
- Rayson H., Bonaiuto J.J., Ferrari P.F., Murray L. Early maternal mirroring predicts infant motor system activation during facial expression observation. *Sci Rep*. 2017. 7 (1): 1–11.
- Reid V.M., Striano T., Iacoboni M. Neural correlates of dyadic interaction during infancy. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2011. 1 (2): 124–130.
- Remsik A.B., Williams Jr.L., Gjini K., Dodd K., Thoma J., Jacobson T., Prabhakaran V. Ipsilesional mu rhythm desynchronization and changes in motor behavior following post stroke bci intervention for motor rehabilitation. *Frontiers in neuroscience*. 2019. 13: 53.
- Ricci S., Mehraram R., Tatti E., Nelson A.B., Bossini-Baroggi M., Panday P., Lin N., Ghilardi M.F. Aging Does Not Affect Beta Modulation during Reaching Movements. *Neural Plast*. 2019. 2019: 1619290.
- Riečanský I., Lengersdorff L.L., Pfabigan D.M., Lamm C. Increasing self-other bodily overlap increases sensorimotor resonance to others' pain. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2020. 20 (1): 19–33.
- Rimbert S., Al-Chwa R., Zaepffel M., Bougrain L. Electroencephalographic modulations during an open-or closed-eyes motor task. *PeerJ*. 2018. 6: e4492.
- Ritter P., Moosmann M., Villringer A. Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Human brain mapping*. 2009. 30 (4): 1168–1187.
- Rizzolatti G., Craighero L. The Mirror-neuron system. *Annual Reviews of Neuroscience*. 2004. 27: 169–192.
- Rizzolatti G., Sinigaglia C. The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci*. 2010. 11 (4): 264–274.

- Rüther N.N., Brown E.C., Klepp A., Bellebaum C. Observed manipulation of novel tools leads to mu rhythm suppression over sensory-motor cortices. *Behavioural brain research*. 2014. 261: 328–335.
- Ruysschaert L., Warreyn P., Wiersema J.R., Oostra A., Roeyers H. Exploring the role of neural mirroring in children with autism spectrum disorder. *Autism research*. 2014. 7 (2): 197–206.
- Saltuklaroglu T., Harkrider A.W., Thornton D., Jenson D., Kittilstved T. EEG Mu (μ) rhythm spectra and oscillatory activity differentiate stuttering from non-stuttering adults. *NeuroImage*. 2017. 153: 232–245.
- Sauseng P., Klimesch W., Stadler W., Schabus M., Doppelmayr M., Hanslmayr S., Gruber W.R., Birbaumer N. A shift of visual spatial attention is selectively associated with human EEG alpha activity. *Eur J Neurosci*. 2005. 22: 2917–2926.
- Sestito M., Harel A., Nador J., Flach J. Investigating Neural Sensorimotor Mechanisms Underlying Flight Expertise in Pilots: Preliminary Data From an EEG Study. *Front Hum Neurosci*. 2018. 12: 489.
- Shen G., Saby J.N., Drew A.R., Marshall P.J. Exploring potential social influences on brain potentials during anticipation of tactile stimulation. *Brain Res*. 2017. 1659: 8–18.
- Shibuya S., Unenaka S., Zama T., Shimada S., Ohki Y. Sensorimotor and posterior brain activations during the observation of illusory embodied fake hand movement. *Frontiers in human neuroscience*. 2019. 13: 367.
- Simon S., Mukamel R. Power modulation of electroencephalogram mu and beta frequency depends on perceived level of observed actions. *Brain Behav*. 2016. 6 (8): e00494.
- Singh F., Pineda J., Cadenhead K.S. Association of impaired EEG mu wave suppression, negative symptoms and social functioning in biological motion processing in first episode of psychosis. *Schizophrenia research*. 2011. 130 (1–3): 182–186.
- Siqi-Liu A., Harris A.M., Atkinson A.P., Reed C.L. Dissociable processing of emotional and neutral body movements revealed by μ -alpha and beta rhythms. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2018. 13 (12): 1269–1279.
- Smyk N.J., Weiss S.M., Marshall P.J. Sensorimotor oscillations during a reciprocal touch paradigm with a human or robot partner. *Frontiers in psychology*. 2018. 9: 2280.
- Sotoodeh M.S., Taheri-Torbati H., Hadjikhani N., Lassel A. Preserved action recognition in children with autism spectrum disorders: Evidence from an EEG and eye-tracking study. *Psychophysiology*. 2020. 58 (3): e13740.
- Tangwiriyasakul C., Verhagen R., van Putten M.J.A.M., Rutten W.L.C. Importance of baseline in event-related desynchronization during a combination task of motor imagery and motor observation. *Journal of Neural Engineering*. 2013. 10 (2): 026009.
- Tan H., Wade C., Brown P. Post-movement beta activity in sensorimotor cortex indexes confidence in the estimations from internal models. *J Neurosci*. 2016. 36 (5): 1516–1528.
- Tatti E., Ricci S., Nelson A.B., Mathew D., Chen H., Quartarone A., Ghilardi M.F. Prior practice affects movement-related beta modulation and quiet wake restores it to baseline. *Front Syst Neurosci*. 2020. 14: 61.
- Thornton D., Harkrider A.W., Jenson D., Saltuklaroglu T. Sensorimotor activity measured via oscillations of EEG mu rhythms in speech and non-speech discrimination tasks with and without segmentation demands. *Brain and language*. 2018. 187: 62–73.
- Tiihonen J., Kajola M., Hari R. Magnetic mu rhythm in man. *Neuroscience*. 1989. 32 (3): 793–800.
- Turella L., Pierno A.C., Tubaldi F., Castiello U. Mirror neurons in humans: consisting or confounding evidence? *Brain Lang*. 2009. 108: 10–21.
- Tzagarakis C., West S., Pellizzer G. Brain oscillatory activity during motor preparation: effect of directional uncertainty on beta, but not alpha, frequency band. *Front Neurosci*. 2015. 9: 246.
- Ulloa E.R., Pineda J.A. Recognition of point-light biological motion: mu rhythms and mirror neuron activity. *Behavioural brain research*. 2007. 183 (2): 188–194.
- Van de Vijver I., Van Schie H.T., Veling H., Van Dooren R., Holland R.W. Go/no-go training affects frontal midline theta and mu oscillations to passively observed food stimuli. *Neuropsychologia*. 2018. 119: 280–291.
- Van Overwalle F., Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A meta-analysis. *NeuroImage*. 2009. 48: 564–584.
- Wamain Y., Sahaï A., Decroix J., Coello Y., Kalénine S. Conflict between gesture representations extinguishes μ rhythm desynchronization during manipulable object perception: an EEG study. *Biological psychology*. 2018. 132: 202–211.
- Weiss S.M., Laconi R.N., Marshall P.J. Individual differences in anticipatory mu rhythm modulation are associated with executive function and processing speed. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2020. 20 (5): 901–916.
- Wen W., Yamashita A., Asama H. Measurement of the Perception of Control during Continuous Movement using Electroencephalography. *Front Hum Neurosci*. 2017. 11: 392.
- Williams J.H., Whiten A., Suddendorf T., Perrett D.I. Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2001. 25 (4): 287–295.

- Wu C.C., Hamm J.P., Lim V.K., Kirk I.J.* Mu rhythm suppression demonstrates action representation in pianists during passive listening of piano melodies. *Experimental brain research*. 2016. 234 (8): 2133–2139.
- Wu C.C., Hamm J.P., Lim V.K., Kirk I.J.* Musical training increases functional connectivity, but does not enhance mu suppression. *Neuropsychologia*. 2017. 104: 223–233.
- Yang C.Y., Decety J., Lee S., Chen C., Cheng Y.* Gender differences in the mu rhythm during empathy for pain: an electroencephalographic study. *Brain research*. 2009. 1251: 176–184.
- Yin J., Ding X., Xu H., Zhang F., Shen M.* Social coordination information in dynamic chase modulates EEG mu rhythm. *Scientific reports*. 2017. 7 (1): 1–9.
- Yin S., Liu Y., Ding M.* Amplitude of sensorimotor mu rhythm is correlated with BOLD from multiple brain regions: a simultaneous EEG-fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2016. 10: 364.
- Yordanova J., Kolev V., Rothenberger A.* Event-related oscillations reflect functional asymmetry in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Supplements to Clinical neurophysiology*. 2013. 62: 289–301.
- Zaytseva Y., Morozova A., Bendova M., Garakh Z.* Is motor imagery different in catatonic schizophrenia? *PsyCh journal*. 2017. 6 (2): 137–138.
- Zhang D., Gu R.* Behavioral preference in sequential decision-making and its association with anxiety. *Human brain mapping*. 2018. 39 (6): 2482–2499.
- Zhang K., Xu G., Zheng X., Li H., Zhang S., Yu Y., Liang R.* Application of Transfer Learning in EEG Decoding Based on Brain-Computer Interfaces: A Review. *Sensors (Basel)*. 2020. 20 (21): 6321.

MU-RHYTHM IN CONTEMPORARY RESEARCH: THEORETICAL AND METHODOLOGICAL ASPECTS

E. V. Larionova^{a,*}, Zh. V. Garakh^a, and Y. S. Zaytseva^{b,c}

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

^b*National Institute of Mental Health, Klecany, Czech Republic*

^c*3rd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic*

^{*}*e-mail: larionova.ekaterin@gmail.com*

The mu rhythm is important for studying a wide range of processes: from motor functions to language processes and emotions. It includes at least two nonharmonic components in the frequency ranges of alpha (8–13 Hz) and beta rhythms (15–25 Hz), which have different functional roles, so each of them should be studied independently. Overlap of alpha and mu rhythm ranges requires controlling the effects of changes in attention, taking into account the electric activity not only of the central leads in the analysis of the mu rhythm, as well as applying mathematical methods to separate mu and alpha rhythms. Mu-rhythm suppression has been proposed as an index of mirror neuron system activation, which has risen a large number of controversies and studies, including related to the problem of the potential mixing of the activity of the mirror neuron system and the activity of the attention system. In this review, we consider recent studies in the context of these three aspects, including the results of the authors' own research.

Keywords: mu-rhythm, EEG, mirror neuron system, mu suppression, sensorimotor cortex, motor functions

УДК 612.822.3

МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КОННЕКТОМА, ВКЛЮЧАЮЩЕГО НЕОКОРТЕКС, ГИППОКАМП, БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ, МОЗЖЕЧОК И ТАЛАМУС

© 2022 г. И. Г. Силькис^{1,*}

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

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

Поступила в редакцию 24.05.2021 г.

После доработки 10.08.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

Проведен анализ возможных механизмов взаимозависимого функционирования нейронов в коннектом, включающем топографически связанные области неокортекса, гиппокампа, базальных ганглиев, мозжечка, таламуса и связанные с ними различные ядра ЦНС. Эти механизмы исследуются на известных результатах морфологических и электрофизиологических исследований, сформулированных ранее унифицированных правилах модификации и модуляции эффективности синаптической передачи, а также результатах проведенного ранее анализа особенностей функционирования гиппокампальной формации, мозжечка и нейронных цепей кора – базальные ганглии – таламус – кора. Мозжечок влияет на неокортекс и базальные ганглии через топографически связанные с ними таламические ядра. На функционирование гиппокампа мозжечок может влиять через таламическое ядро реуниенс, ретроспленальную и префронтальную области коры, медиальную перегородку и супрамамиллярное ядро. Гиппокамп может влиять на функционирование мозжечка через неокортекс и ядра моста, а также через базальные ганглии, мишенями выходных ядер которых являются субталамическое ядро и педункулопонтинное ядро. Базальные ганглии, мозжечок и субталамическое ядро влияют на двигательную активность через красное ядро. С учетом топографической организации связей между структурами выдвинуто предположение, что мозг можно рассматривать как всеобъемлющий коннектом, состоящий из отдельных сходным образом организованных коннектомов, каждый из которых участвует в обработке определенного вида информации. Механизмы функционирования этих коннектомов однотипны. Проведенный анализ механизмов взаимозависимого функционирования нейронов в коннектом представляет интерес для понимания механизмов функционирования всеобъемлющего коннектома, в котором происходит обработка разномодальной сенсорной информации, ее осознание и выбор необходимой реакции. Предположено, что нейронная сеть пассивного режима работы мозга, включающая высшие области новой коры, является частью всеобъемлющего коннектома, функционирующего в состоянии покоя. Сопоставление механизмов функционирования каждого из коннектомов в норме и патологии должно позволить оценить существующие методы лечения неврологических заболеваний и облегчить целенаправленный поиск новых методов лечения.

Ключевые слова: коннектом, неокортекс, гиппокамп, мозжечок, базальные ганглии, межнейронные связи, синаптическая пластичность, дофамин

DOI: 10.31857/S0044467722010105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БГ – базальные ганглии;
ГЯМ – глубокие ядра мозжечка;
ДД и ДП – длительная депрессия и потенциация эффективности синаптической передачи соответственно;
К-БГ-Т-К – нейронная сеть кора – базальные ганглии – таламус – кора;
КП – клетки Пуркинью;

ППЯ	– педункулопонтинное ядро;
ПфК	– префронтальная кора;
РЕ	– таламическое ядро реуниенс;
СПРРМ	– нейронная сеть пассивного режима работы мозга;
СТЯ	– субталамическое ядро;
ЯМ	– ядра моста.

В настоящее время существенное внимание уделяется изучению функционирования коннектома – глобальной нейронной сети, включающей все структуры мозга. Для исследования структурных и функциональных свойств коннектома человека используются соответственно структурная и функциональная магнитно-резонансная томография. С помощью этих методов было обнаружено, что ряд неврологических расстройств соотносится со значительными нарушениями взаимодействий между разными областями коры, базальными ганглиями (БГ), таламусом и мозжечком (Hanekamp, Simonyan, 2020). В новой коре были обнаружены центры с множественными связями и центры с низким числом связей (van den Heuvel, Sporns, 2011). Центрами в коннектопе также являются мозжечок и БГ, которые связаны со многими структурами (Bostan, Strick, 2018). В обоих полушариях выявлены 12 центров с большим количеством связей. Этими центрами являются высшие фронтальные и височные области коры, гиппокамп, таламус и скорлупа стриатума (входное ядро дорзальной части БГ). Множество сведений об анатомической организации межнейронных связей в отдельных структурах, а также между разными структурами получено с помощью морфологических методов. Регистрация нейронной активности в поведенческих экспериментах позволила выявить особенности функционирования межнейронных связей. Было обнаружено, что мозжечок, который через таламус оказывает влияние на неокортекс, активируется при выполнении задач, ассоциировавшихся с участием БГ, и наоборот (Bostan, Strick, 2018). Кроме того, мозжечок участвует в задачах, ранее ассоциировавшихся с гиппокампом, а гиппокамп оказывает значительное влияние на выполнение задач, которые считали зависимыми только от мозжечка (Wikgren et al., 2010; Hoffmann et al., 2015). Так, показали, что мозжечок вовлечен в построение нейронных отображений пространственных карт в гиппокампе (при участии

клеток места) (Rochefort et al., 2013). Эти эффекты объясняют непрямым влиянием мозжечка на функционирование гиппокампа за счет связей обеих структур с новой корой (Yu, Krook-Magnuson, 2015). При исследовании коннектома необходимо учитывать то обстоятельство, что взаимозависимое функционирование структур зависит от влияний различных нейромодуляторов на эффективность синаптических связей.

Известные экспериментальные данные об изменениях эффективности межнейронных связей позволили нам сформулировать унифицированные правила модификации и модуляции эффективности возбуждательных и тормозных синаптических входов к разным типам нейронов в гиппокампе, новой коре, базальных ганглиях и мозжечке (Силькис, 2002, Силькис, 2021; Silkis, 1998; Silkis, 2000; Silkis, 2001). С учетом этих правил был проведен анализ возможных механизмов функционирования гиппокампальной формации (Силькис, 2010) и топографически организованных нейронных сетей кора – базальные ганглии – таламус – кора (К-БГ-Т-К), включающих сенсорные и моторные области указанных структур (Силькис, 2015; Silkis, 2001; Silkis, 2007). Кроме того, был предложен возможный механизм функционирования нейронной сети мозжечка (Silkis, 2000) и проведен анализ возможных механизмов функционирования нейронной сети, включающей БГ, мозжечок, таламус и новую кору (Силькис, 2021).

Существенное влияние на функционирование нейронных сетей, включающих разные структуры, оказывает дофамин, выделяющийся в ответ на условный сигнал и на подкрепление и способствующий длительной модуляции эффективности синаптической передачи. Нами предложен возможный механизм участия дофамина в функционировании мозжечка (Силькис, 2021), гиппокампальной формации (Силькис, 2016) и цепей К-БГ-Т-К, вовлеченных в обработку зрительной и слуховой информации и выбор

движения (Силькис, 2015; Silkis, 2001; Silkis, 2007).

Задачей настоящей работы являлся анализ возможных механизмов взаимозависимого функционирования структур в коннектомах, включающих неокортекс, гиппокамп, БГ, мозжечок, таламус, а также определение вклада дофамин-зависимой модуляции эффективности синаптической передачи в функционирование коннектомов.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕЖНЕЙРОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В КОННЕКТОМЕ, ВКЛЮЧАЮЩЕМ НЕОКОРТЕКС, ГИППОКАМП, БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ, МОЗЖЕЧОК, ТАЛАМУС И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СТРУКТУРЫ ЦНС

Существующие морфологические и электрофизиологические данные указывают на то, что гиппокамп может влиять на функционирование мозжечка через БГ, таламус и новую кору (рис. 1). Через эти же структуры нейроны глубоких ядер мозжечка (ГЯМ), которые являются выходными ядрами этой структуры, могут воздействовать на гиппокамп. Кроме того, нейроны ГЯМ могут влиять на активность гиппокампа через переключение в медиальной перегородке и/или супрамамиллярном ядре (Lu et al., 2020; Watson et al., 2019) (рис. 1). Проведенный нами ранее анализ механизмов влияния супрамамиллярного ядра на функционирование гиппокампа показал, что вход из этого ядра способствует передаче сигналов из зубчатой извилины через поле *CA2* в поле *CA1* (Силькис, Маркевич, 2020). Нейроны ГЯМ через таламус могут влиять на активность в поле *CA1* гиппокампа, субикулуме, ретроспленительной коре и ринальной коре (Vohne et al., 2019). Входная структура гиппокампальной формации – зубчатая извилина – связана с ретроспленительной корой, ринальной корой и субикулумом, которые моносинаптически связаны с вентролатеральными и латеродорзальными ядрами таламуса (Vohne et al., 2019) (рис. 1). В этих же таламических ядрах имеются проекции из ГЯМ (фастигиального, интерпозитус и латерального). Нейроны фастигиального ядра проецируются в латеродорзальное таламическое ядро (Vohne et al., 2019), которое иннервирует ретроспленительную и цингулярную области коры (Bezudnaya, Keller, 2008) и таламическое ядро рениенс (PE). Ядро PE моносинаптически

возбуждает нейроны поля *CA1* гиппокампа и реципрокно связано с префронтальной корой (ПфК) (McKenna, Vertes, 2004). Обнаружен и моносинаптический вход из вентральной части поля *CA1* в медиальную ПфК (Binder et al., 2019), причем этот вход модифицируется. В нем могут индуцироваться длительная потенция (ДП), длительная депрессия (ДД) и депотенция (Laroche et al., 2000). Об эффективности влияния мозжечка на гиппокамп свидетельствуют полученные на животных данные о том, что электрическая стимуляция ГЯМ вызывает ответы в гиппокампе (Heath, Harper, 1974; Heath et al., 1978). При стимуляции фастигиального ядра мозжечка ответы с ЛП 6–8 мс и 16–29 мс наблюдали не только в гиппокампе, но и в медиальной перегородке (Snider, Maiti, 1976). К активации нейронов гиппокампа приводила и оптогенетическая активация моторной области коры мозжечка (Choe et al., 2018).

Одним из центров коннектома, по-видимому, является ретроспленительная кора, поскольку ее нейроны получают возбуждение из разных областей коры (цингулярной, дорзолатеральной, передней префронтальной, затылочной, парагиппокампальной, периринальной, энторинальной), субикулума, пре-субикулума, парасубикулума, а также из мозжечка через таламус (Kobayashi, Amaral, 2003) (рис. 1). В свою очередь, нейроны ретроспленительной коры, получающие разномодальную информацию (Li et al., 2018), иннервируют парагиппокампальную область коры, энторинальную кору, пре- и парасубикулум, дорзомедиальный стриатум, ядро PE, ретикулярное таламическое ядро и мамиллярные тела (Kobayashi, Amaral, 2007; Van Groen, Wyss, 2003). Связи между ретроспленительной корой и гиппокампом организованы топографически (Miyashita, Rockland, 2007; Wyss, Van Groen, 1992). О тесных функциональных взаимодействиях между ретроспленительной корой и гиппокампом свидетельствуют данные о том, что повреждение ретроспленительной коры приводит к такому же дефициту обучения, как и удаление гиппокампа (Berger et al., 1986). Авторы указанной работы интерпретируют эти данные как поведенческое выражение связанных с обучением изменений в активности пирамидных клеток гиппокампа, в основе которых лежат мультисинаптические проекции из гиппокампа в ретроспленительную кору и, в конечном итоге, в мозжечок.

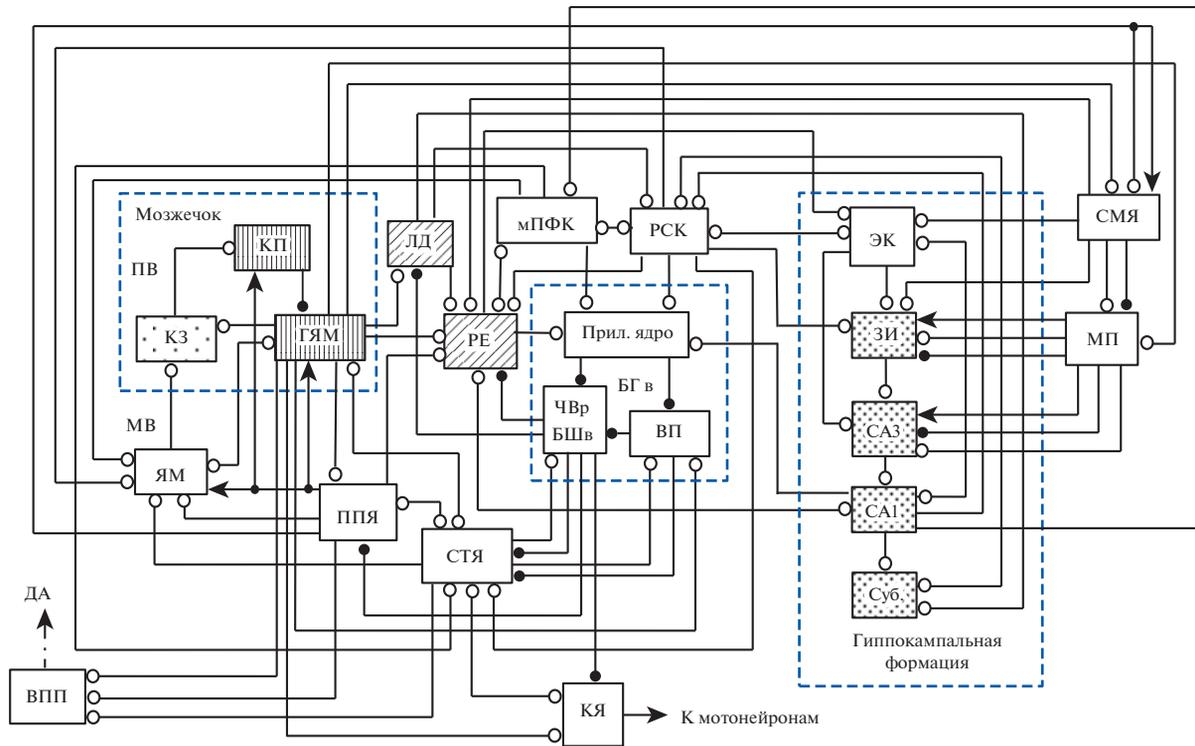


Рис. 1. Схема организации связей между нейронами разных структур в коннектоме. Нейронные сети мозжечка, базальных ганглиев и гиппокампальной формации ограничены прямоугольниками из пунктирных линий. мПФК – медиальная префронтальная кора; РСК – ретроспленальная кора; ЭК – энторинальная кора; Суб. – субикулюм; СА1 и СА3 – поля гиппокампа; ЗИ – зубчатая извилина; БГ в – вентральная часть базальных ганглиев; Прил. ядро – прилежащее ядро; БШв – внутренняя часть бледного шара; ВП – вентральная часть бледного шара; ЧВр – ретикулярная часть черного вещества; СТЯ – субталамическое ядро; ППЯ – педункулопонтинное ядро; ЛД – латеродорзальное таламическое ядро; РЕ – таламическое ядро реуниенс; КЗ – клетки-зерна; КП – клетки Пуркинью; ГЯМ – глубокие ядра мозжечка; МВ – мшистые волокна; ПВ – параллельные волокна; ЯМ – ядра моста; ВПП – вентральное поле покрышки; КЯ – красное ядро; МП – медиальная перегородка; СМЯ – супрамамиллярное ядро; ДА – дофамин. Линии, оканчивающиеся белыми и черными кружками – возбуждательные и тормозные входы соответственно; линии с открытыми стрелками – холинергические входы. Интернейроны не представлены с целью упрощения.

Fig. 1. A scheme of the organization of connections between neurons of different structures in the connectome. The neural networks of the cerebellum, basal ganglia, and hippocampal formation are bounded by dashed rectangles. mPFC (мПФК), medial prefrontal cortex; RSC (РСК), retrosplenial cortex; EC (ЭК), entorhinal cortex; Sub. (Суб.), subiculum; CA1 and CA3, hippocampal fields; FD (ЗИ), fascia dentata; BGv (БГ в), ventral part of the basal ganglia; NAcc (Прил. ядро), nucleus accumbens; GPi (БШв), internal part of the globus pallidus; VP (ВП), ventral pallidum; SNr (ЧВр), substantia nigra pars reticulata; STN (СТЯ), subthalamic nucleus; PPN (ППЯ), pedunculopontine nucleus; LD (ЛД), laterodorsal thalamic nucleus; RE (РЕ), thalamic nucleus reuniens; GCs (КЗ), granule cells; PCs (КП), Purkinje cells; DCN (ГЯМ) – deep cerebellar nuclei; MFs (МВ), mossy fibers; PFs (ПВ), parallel fibers. PN (ЯМ), pontine nuclei; VTA (ВПП), ventral tegmental area; RN (КЯ), red nucleus; MS (МП), medial septum; SMN (СМЯ), supramammillary nucleus; DA (ДА), dopamine. Lines ending in white and black circles, excitatory and inhibitory inputs, respectively; open arrows, cholinergic inputs. To motoneurons (к мотонейронам). Interneurons are not presented for simplicity of scheme.

Сигналы из различных областей коры передаются в мозжечок через ядра моста (ЯМ), причем эти проекции организованы топографически (Chen et al., 2014b; Kratochwil et al., 2017) (рис. 2). Кроме того, в ЯМ имеются входы из гипоталамуса (в частности, из супрамамиллярного ядра), вентральной части наружного коленчатого тела, верхнего двухолмия (Aas, 1989). Проекция из мамиллярных ядер

образуют в ЯМ ограниченные области, где они частично конвергируют с проекциями из коры (Brodal, Bjaalie, 1992). Также в ЯМ поступает иннервация из педункулопонтинного ядра (ППЯ) (Mori, 2016) и субталамического ядра (СТЯ) (Jwair et al., 2017). Субталамическое ядро, реципрочно связанное с ППЯ (Hammond et al., 1983), через переключение в ППЯ может дисинаптически возбуждать

клетки Пуркинье (КП) мозжечка (Jwaire et al., 2017) (рис. 1). Кроме того, нейроны ППЯ могут моно- и полисинаптически возбуждать нейроны ГЯМ. Стимуляция ППЯ вызывала ответы с латентными периодами 1.5–2 мс и 13–15 мс в основном в зубчатом ядре, но также в ядрах фасцигиальном и интерозитус (Vitale et al., 2016). В свою очередь, нейроны ГЯМ иннервируют клетки ППЯ. Этот вход образован аксонными коллатеральными нейронами ГЯМ, которые поступают в таламус (Nazrati, Parent, 1992). Поскольку нейроны ППЯ иннервируют нейроны таламуса, в частности, ядро РЕ (McKenna, Vertes, 2004), ППЯ и СТЯ (опосредованно через ППЯ) могут влиять на функционирование гиппокампа и БГ (см. рис. 1). Полагают, что ППЯ является интерфейсом между БГ и мозжечком (Mori et al., 2016). Влияние ППЯ на таламические ядра является сильным. Так, показано, что в отсутствие тормозного влияния со стороны БГ ППЯ возбуждает нейроны парафасцикулярного ядра таламуса независимо от наличия возбуждения из мозжечка (Carozzo et al., 2003). Следует отметить, что в ППЯ имеется значительное число холинергических клеток, поэтому эффективность входов к клеткам-мишеням ППЯ модулируется ацетилхолином.

Субталамическое ядро также является одним из важных центров в коннектом, так как в нем имеются ипсилатеральные входы из разных областей коры (инфраламинарной, цингулярной, фронтальной, пириформной, первичной моторной, первичной сенсорной, инсулярной и ретроспленальной), из БГ (бледного шара, вентрального паллидума, хвостатого ядра стриатума, скорлупы стриатума, прилежащего ядра), из ГЯМ (латерального, переднего промежуточного). Кроме того, в СТЯ имеются билатеральные входы из миндалины, гипоталамуса (включая мамиллярные ядра), ретикулярного ядра таламуса, верхнего двухолмия, черного вещества (выходного ядра БГ) и красного ядра (Cavdar et al., 2018) (рис. 1). Связи СТЯ с мозжечком обнаружены и в мозге человека (Wang et al., 2020). Проекция из новой коры в СТЯ организована топографически, хотя имеется и конвергенция между входами в СТЯ из разных областей коры (Accolla et al., 2016; Haynes, Haber, 2013). С височными структурами, включая гиппокамп и миндалину, преимущественно связана более вентральная часть СТЯ. Поскольку СТЯ возбуждает различные ядра БГ, выключая выходные, гипер-

прямой путь из новой коры в СТЯ может усилить эффективность торможения клеток-мишеней БГ. Приведенные данные указывают на то, что СТЯ играет существенную роль в функционировании коннектома.

Влияние мозжечка на функционирование БГ реализуется, в частности, через таламостриатный вход, который усиливает действие кортико-стриатного входа (Johnson et al., 2017) и способствует индукции ДП на кортико-стриатном входе (Chen et al., 2014a). Из механизма функционирования БГ (Silkis, 2001) следует, что это должно облегчать синергичное растормаживание нейронов СТЯ и ППЯ со стороны БГ (рис. 1). Поскольку нейроны СТЯ и ППЯ возбуждают дофаминергические клетки вентрального поля покрышки и компактной части черного вещества (рис. 2), активность последних в таком случае должна возрасти. Кроме того, мозжечок может влиять на выделение дофамина непосредственно, поскольку имеются прямые возбуждающие проекции из ГЯМ в дофаминергические структуры (Carta et al., 2019) (рис. 1). Стимуляция входа из ГЯМ в вентральное поле покрышки приводила к усилению активности дофаминергических клеток (Carta et al., 2019) и увеличению выделения дофамина в медиальной ПФК (Rogers et al., 2011). Важно отметить, что активность нейронов ГЯМ зависит от торможения со стороны КП (рис. 1). О влиянии КП на выделение дофамина свидетельствуют данные о том, что у мутантных мышей с отсутствием КП выделение дофамина в медиальной ПФК уменьшалось (Rogers et al., 2013).

ВСЕОБЪЕМЛЮЩИЙ КОННЕКТОМ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ НЕЙРОННАЯ СЕТЬ, СОСТОЯЩАЯ ИЗ ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ТОПОГРАФИЧЕСКИ ОРГАНИЗОВАННЫХ КОННЕКТОМОВ, ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ СХОДНЫМ ОБРАЗОМ

С учетом данных о топографической организации связей между неокортексом, гиппокампом, БГ, мозжечком, таламусом и СТЯ, а также с другими связанными с ними ядрами и структурами ЦНС, мы полагаем, что всеобъемлющий коннектом, в который входят все структуры ЦНС, представляет собой глобальную нейронную сеть, состоящую из взаимосвязанных коннектомов, которые организованы сходным образом, и механизмы

связаны с соответствующими ретинотопическими областями в неокортексе (van Es et al., 2019). Возбуждение из нижнего двуххолмия (являющегося частью слухового пути) поступает в латеральную часть ЯМ (Freeman et al., 2007). О существенном вкладе сенсорного входа в мозжечок в функционирование всеобъемлющего коннектома свидетельствуют данные о том, что повреждение входа в ЯМ из экстрастриатных зрительных областей коры приводило к зрительно-моторным нарушениям (Glickstein, 1997). При выработке глазодвигательной реакции на предъявление условного звукового стимула изменения в нейронной активности, коррелирующие с выработкой рефлекса, происходили в мозжечке раньше, чем во внутреннем коленчатом теле (проекционном ядре слухового пути) (Halverson et al., 2010). Затухание рефлекса приводило к ослаблению активности и в мозжечке, и в таламическом ядре (Halverson et al., 2010).

С учетом топографической организации сенсорных путей можно полагать, что в тех специализированных коннектомах, которые включают проекционные сенсорные области коры, происходит обработка отдельных характеристик сенсорного стимула (зрительного, слухового, сенсомоторного). В коннектомах, включающих высшие сенсорные области коры, обрабатывается информация о суммарных характеристиках сенсорных стимулов каждой модальности. Ранее нами было указано на то, что значительную роль в обработке зрительной и слуховой информации играют цепи К-БГ-Т-К (Silkis, 2007; Силькис, 2015). Эти цепи являются частями специализированных коннектомов (см. рис. 2). Согласно предложенному нами механизму функционирования цепи К-БГ-Т-К, дофамин, выделяющийся в БГ в ответ на стимул, способствует таким пластическим перестройкам синаптической передачи между разными элементами цепи, которые приводят к формированию в соответствующей области коры нейронных отображений сенсорного стимула (зрительного или слухового) (Silkis, 2007; Силькис, 2015).

От нейронных отображений сенсорных стимулов в различных областях коры сигналы через энторинальную кору поступают в гиппокамп. По мере их продвижения из зубчатой извилины в поле *CA1* гиппокампа в разных его полях формируются последовательно усложняющиеся нейронные отобра-

жения ассоциаций “объект-место” (Силькис, 2010). Такой характер совместной обработки разномодальной информации в коннектоме, включающем гиппокампаальную формацию, позволяет рассматривать его как коннектом более высокого порядка. Предположение, что гиппокамп является ключевым центром во всеобъемлющем коннектоме, было сделано ранее на основании исследований динамики взаимодействий гиппокампа с другими структурами (Mišić et al., 2014).

Ранее нами указано на то, что механизмы функционирования моторных и сенсорных цепей К-БГ-Т-К однотипны. Поэтому выделение дофамина в дорзальной части БГ способствует увеличению активности нейронного паттерна в моторной коре, который определяет выбор двигательной активности в ответ на сенсорный стимул (Silkis, 2001) (рис. 2). Не исключено, что с выполнением разных движений связаны коннектомы, включающие различные участки моторных областей коры. Важную роль в функционировании коннектомов, включающих моторные области коры, таламуса и БГ, играет мозжечок. Нейроны ГЯМ влияют на активность красного ядра, иннервирующего мотонейроны и премоторные нейроны в стволе мозга и спинном мозге (Cacciola et al., 2019) (рис. 1). Ядро интерпозитус топографически связано с магноцеллюлярной частью красного ядра, входящей в руброспинальную систему, а зубчатое ядро связано с парвоцеллюлярной частью, входящей в оливо-церебеллярную систему (Basile et al. 2021; Cacciola et al., 2019). На одних и тех же нейронах магноцеллюлярной части красного ядра входы из ядер зубчатого и интерпозитус конвергируют с входами из БГ (Pong et al., 2008). Также на активность магноцеллюлярной части красного ядра влияет вход из СТЯ (Ricardo, 1980) (рис. 2). Обе части красного ядра сильно взаимодействуют между собой и играют существенную роль не только в моторном, но и не моторном поведении (Basile et al., 2021). О взаимозависимом функционировании структур в коннектоме, включающем моторную кору, свидетельствуют данные о том, что во время концентрации внимания на подготовке к движению увеличивалась активность в цепи мозжечок — таламус — дополнительная моторная кора — хвостатое ядро стриатума — таламус — первичная моторная кора (Belkhiria et al., 2019).

Следует отметить, что для взаимодействия БГ с дофаминергическими структурами ха-

рактерна спиральная организация. Поэтому изменения активности в лимбических цепях К-БГ-Т-К влияют на процессы в сенсорных цепях, а последние влияют на процессы в моторной цепи (Joel, Weiner, 2000). Исследования показали, что при выполнении поведенческих задач в активность последовательно вовлекаются разные части всеобъемлющего коннектома (Fermin et al., 2016). Вначале активируется цепь, включающая вентромедиальную ПфК, вентральный стриатум и заднюю часть мозжечка. По мере прогресса обучения активируется ассоциативная когнитивная цепь, включающая дорзолатеральную ПфК, дорзомедиальный стриатум и латеральную заднюю часть мозжечка. Затем активность смещается в моторную цепь, которая включает дополнительную моторную область коры, скорлупу стриатума и переднюю часть мозжечка (Bostan, Strick, 2018). Таким образом, обработка поступающей информации, выбор команды для целенаправленного поведения и его осуществления являются результатом функционирования всех частей коннектома.

Поскольку каждый из коннектомов является замкнутой цепью (см. рис. 2), сигналы, поступающие в какую-либо область коры, после процесса обработки в эту же область и возвращаются. Благодаря этому, в коннектом функционируют циклы ауто-отождествления, которые, согласно выдвинутой в работе (Сергин, 2016) гипотезе, обеспечивают сенсорное осознание. При этом предполагается, что осознание какой-либо одной характеристики сенсорного стимула может происходить только в той области коры, которая отображает эту характеристику (Сергин, 2016). По аналогии можно полагать, что осознание обобщенных характеристик стимула одной модальности происходит вследствие процессов ауто-отождествления в коннектом, включающем высшую область сенсорной коры данной модальности. Совместное осознание события, состоящего из разномодальных стимулов, происходит, по-видимому, одновременно во многих коннектомах, среди которых и коннектом, включающий гиппокамп. Коннектомы, участвующие в осознании стимулов, связаны с коннектомами, обеспечивающими выполнение движения (рис. 2), причем это могут быть реакции как на осознанные, так и не осознанные стимулы. Совокупность всех этих коннектомов образует всеобъемлющий коннектом, функци-

онирование которого обеспечивает осознание события в целом и выбор адекватной реакции на это событие.

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РАЗНЫХ СТРУКТУР В КОННЕКТОМЕ

Дофамин играет важную роль в функционировании каждой структуры коннектома. При определении характера его влияния на синаптическую пластичность необходимо учитывать то обстоятельство, что воздействие дофамина на эффективность входа к клетке-мишени зависит от концентрации вещества, типов постсинаптических рецепторов на основной клетке и иннервирующем ее тормозном интернейроне, а также от соотношения “силы” возбуждения и торможения (Силькис, 2002). Поскольку рецепторы типов D1/D5 более чувствительны, чем D2–D4, для активации последних требуется большая концентрация дофамина. Так, показано, что при низких концентрациях дофамина преобладает его модулирующее действие на эффективность синаптической передачи через D1/D5-рецепторы, а при высоких концентрациях – через D2-рецепторы (Xu et al., 2010).

Из проведенного ранее анализа механизмов влияния дофамина на функционирование гиппокампа и формирование в разных его полях нейронных отображений ассоциаций “объект-место” следует, что дофамин улучшает условия формирования этих отображений на пирамидных клетках поля CA1 и что это отображение меньше искажается не относящейся к нему информацией, поступающей из энторинальной коры и таламуса (Силькис, 2016). Анализ влияния дофамина на функционирование нейронной цепи К–БГ–Т–К показал, что активация D1- и D2-рецепторов на шипиковые клетки стриатума способствует растормаживанию со стороны выходных ядер БГ их клеток-мишеней в таламусе, СТЯ и ППЯ (Silkis, 2001). Дофамин может модулировать эффективность возбуждения таламических нейронов и непосредственно, поскольку дофаминергическая иннервация поступает в таламические ядра. Например, дофаминергические волокна из вентрального поля покрышки имеются в ядрах PE и медиодорзальном (Melchitzky, Lewis, 2001; McKenna, Vertes, 2004). Судя по известным экспериментальным данным, правила модификации и модуляции эффективности

входов к нейронам таламуса и СТЯ такие же, какие были сформулированы для нейронов гиппокампа и новой коры (Силькис, 2002). Так, показано, что активация Д1/Д5-рецепторов приводит к увеличению деполяризации большинства нейронов наружного колленчатого тела и к усилению активности нейронов СТЯ (Baufreton et al., 2003; Govindaiah, Cox, 2005). К увеличению активности ядра РЕ и других таламических ядер средней линии приводило также использование антагонистов Д2-рецепторов (Cohen et al., 1998).

Ранее нами было указано на то, что модификация возбуждающих и тормозных синаптических входов к разным типам нейронов мозжечка происходит одновременно и взаимозависимо (Silkis, 2000). Из предложенного в работе (Силькис, 2021) механизма влияния дофамина на функционирование нейронной сети мозжечка следует, что если вход от ЯМ к клеткам-зернам коры мозжечка первоначально не являлся сильным и если на нейроны ГЯМ поступало достаточно сильное торможение от КП, так что постсинаптическая концентрация Ca^{2+} в нейронах ГЯМ относительно невелика, активация Д1-рецепторов может способствовать индукции ДП на входе от ЯМ к клеткам-зернам и к нейронам ГЯМ, что приведет к увеличению активности этих клеток. В результате увеличится возбуждающее влияние нейронов ГЯМ на таламус, а через него на новую кору, гиппокамп и БГ.

Следует отметить, что предложенные механизмы функционирования цепи К-БГ-Т-К и нейронной сети мозжечка отличаются от общепринятых, поскольку базируются на других правилах модификации и модуляции эффективности входов к нейронам стриатума, ГЯМ и к КП (Silkis, 2000; Silkis, 2001). В общепринятых моделях цепь К-БГ-Т-К функционирует таким образом, что выделение дофамина в стриатуме и активация Д1-рецепторов облегчают прохождение сигналов через прямой путь в БГ. В результате усиливается активность нейронного паттерна в моторной коре, что приводит к выполнению определенного движения. Активация Д2-рецепторов приводит к ингибированию движения через не прямой путь в БГ (Gurney et al., 2001). Из предложенного нами механизма следует, что обработка информации в цепи К-БГ-Т-К зависит от того, является ли кортико-стриатный вход сильным или слабым. В результате одновременной активации Д1- и Д2-рецепторов и прохождения сигналов по

прямому и не прямому пути через БГ синергично увеличивается активность первоначально сильно активированных нейронных паттернов в новой коре и одновременно ослабляется активность остальных нейронов (Silkis, 2001). В настоящее время именно такой механизм получил подтверждение в экспериментах, показавших, что при выполнении движения активируются и стрионигральные нейроны, на которых располагаются Д1-рецепторы и которые дают начало прямому пути через БГ, и стриопаллидарные нейроны, на которых располагаются Д2-рецепторы и которые дают начало не прямому пути через БГ (Cui et al., 2013; Tecuapetla et al., 2016).

В общепринятых моделях до настоящего времени предполагается, что сигнал из ГЯМ максимален, когда на КП индуцируется ДД, причем необходимым условием этого является сильное возбуждение КП нейронами нижней оливы (Ito, Karachot, 1992). Из предложенного нами механизма функционирования мозжечка следует, что выходной сигнал из ГЯМ является максимальным, когда на входе от ЯМ к нейронам ГЯМ индуцируется ДП. Необходимым условием для этого является индукция ДП на входе от клеток-зерен к КП и возрастание вследствие этого активности КП (Silkis, 2000). В пользу предложенного нами механизма свидетельствуют данные о том, что при выработке рефлекса потенцируется простая спайковая активность КП (Romano et al., 2018). Такая активность характерна для КП в отсутствие сигналов из нижней оливы. Более того, после блокады ДП на КП двигательное обучение нарушалось (Schonewille et al., 2011).

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВСЕОБЪЕМЛЮЩЕГО КОННЕКТОМА В ПАССИВНОМ РЕЖИМЕ РАБОТЫ МОЗГА (ГИПОТЕЗА)

Функциональные связи в нейронной сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ), называемой в англоязычной литературе сетью оперативного покоя (*default mode network*, *DMN*) или сетью состояния покоя (*resting state network*), изучают в течение последних 20 лет (Raichle, 2015). Обычно в СПРРМ включают вентромедиальную и дорзолатеральную области ПфК, заднюю часть поясной извилины, предклинье, латеральную часть теменной коры и энторинальную кору (Raichle, 2015).

Принято считать, что эта сеть активна в состоянии, когда человек не занят выполнением какой-либо задачи, связанной с внешним миром, а отдыхает, погружен в себя, грезит наяву, вспоминает прошедшие события или планирует будущие действия. Ранее полагали, что во время выполнения целенаправленных поведенческих задач эта сеть отключается, но ее активность возрастает при выполнении задач, связанных с личностными проблемами и воспоминаниями. Однако к настоящему времени получены доказательства того, что активность в этой сети необходима для рабочей памяти. Выявлена динамическая реконфигурация СПРРМ при ее взаимодействии с другими сетями (Vatansever et al., 2015). Например, при выполнении задач на рабочую память существенно меняются связи билатеральных угловых извилин (одной из основных структур СПРРМ) с другими структурами (Vatansever et al., 2017). Показано также, что в состоянии покоя при решении когнитивных задач, не связанных с внешними событиями, задняя поясная извилина сильнее связана с вентромедиальными частями стриатума и бледного шара, т.е. с входным и выходным ядрами БГ (Vatansever et al., 2016). Авторы указанной работы предположили, что эти связи способствуют когнитивной гибкости. В состоянии покоя выявлены сильные структурные и функциональные связи СПРРМ с предклинием и таламусом, сильные связи таламуса с гиппокампом, а также сильные связи предклиния с таламусом и угловыми извилинами (Cunningham et al., 2017). Обычно в состоянии покоя СПРРМ и сеть, участвующая в решении поведенческих задач, связаны между собой негативно и вариабельно, но между ними имеются комплексные модуляторные взаимодействия. Показано, что на связи между этими сетями влияют такие критически важные структуры мозга, как БГ и таламус (Di Biswal, 2014). Предшествующие исследования показали, что многие области СПРРМ вовлечены в процессы направленности внимания, причем субъекты со слабой функциональной связью между таламусом и задней поясной корой более внимательны к настоящему (Wang et al., 2014) (по-видимому, потому, что не отвлекаются на внутренние процессы). Авторы работы (Wang et al., 2014) предположили, что таламус можно рассматривать как переключатель между вниманием и невниманием. С учетом приведенных выше данных мы полагаем, что СПРРМ является

частью всеобъемлющего коннектома, который функционирует в таких режимах, как пассивное бодрствование, медитация, сон, галлюцинации. В режиме покоя решаются задачи, связанные с воображением образов, обдумыванием и оценкой личностных прошедших и/или будущих событий, решением научных проблем или мысленным созданием каких-либо новых произведений в области искусства и литературы. При переходе из одного функционального состояния в другое в отдельных коннектомах происходит переключение режима обработки внешней информации на режим обработки внутренней информации. Это предположение базируется на следующих фактах. Во-первых, активность взаимосвязанных высших областей коры (которые, как полагают, образуют СПРРМ) зависит от возбуждения, поступающего к ним из высших сенсорных зон коры, причем последние должны быть активны, чтобы воспоминания были возможны. Показано, что рабочая память требует реактивации сенсорных областей коры (Hayden, Gallant, 2013). При формировании кратковременной памяти на запоминание определенной характеристики зрительного стимула активность нейронов в зрительном поле V4 синхронизируется с активностью ПФК (Liebe, et al., 2012). Во-вторых, энторинальная кора не может функционировать независимо от гиппокампа. В-третьих, все области коры не могут функционировать независимо от входов из топографически связанных с ними таламических ядер, от которых они получают возбуждение. В-четвертых, таламические ядра не могут функционировать независимо от БГ, поскольку их активность зависит от торможения со стороны выходных ядер БГ и поскольку нейроны таламуса возбуждают нейроны стриатума. Мы полагаем, что таламические ядра, которые реципрокно связаны с соответствующими областями новой коры, являются важными звеньями переключения работы мозга.

Согласно современным представлениям, активность СПРРМ лежит в основе сновидений и гипнотического сна (Fazekas, Nemeth, 2020). С нашей точки зрения, при сновидениях СПРРМ активируется совместно с гиппокампом, различными зрительными областями коры, таламическими ядрами, БГ и другими структурами. Ранее нами было указано на то, что во время сновидений в парадоксальной фазе сна, когда поток внешней зритель-

ной информации не может проходить через наружное коленчатое тело в первичное зрительное поле V1, в сетях К-БГ-Т-К, включающих разные зрительные области коры, циркулируют сигналы, поступающие в наружное коленчатое тело и другие таламические ядра из внутренних источников (Силькис, 2006). Таким образом, переключение с восприятия внешних зрительных стимулов на сновидения происходит в коннектах, участвующих в обработке разных свойств зрительных образов. При этом в коннекте, включающем гиппокамп, также происходят изменения. В частности, депрессируется эффективность передачи в полисинаптическом пути через гиппокамп, но облегчается его связь с энторинальной корой. Вследствие этого сновидения и носят причудливый характер (Силькис, 2006). Согласно выдвинутой нами ранее гипотезе, в основе появления ночных кошмаров лежит вызванное стрессом изменение влияния базолатерального ядра миндалины на модификацию эффективности синаптических связей во всеобъемлющем коннекте, включающем ПФК, зрительные области коры, гиппокамп, связанные с ними ядра таламуса, БГ и других структур (Силькис, 2019). Нами предположено также, что при галлюцинациях в состоянии бодрствования активность в зрительных коннектах запускается благодаря измененному составу нейромодуляторов по сравнению с составом в норме (Силькис, 2005). Галлюцинации в виде осознанных зрительных образов являются результатом селекции сигналов, циркулирующих в нескольких замкнутых взаимосвязанных цепях К-БГ-Т-К, каждая из которых включает одну из зрительных областей коры, ПФК, одно из связанных с этой областью коры таламических ядер, а также соответствующую область в БГ, верхнем двухолмии и педункулопонтинном ядре.

Выдвинутые нами гипотезы опираются на данные о том, что в отсутствие входов из сетчатки, в возникновении различных зрительных образов, таких как сновидения, галлюцинации, воображаемые картины, участвуют не только высшие зрительные области коры, но и первичная зрительная кора V1 (Stoerig et al., 2001). При этом для активации поля V1 достаточно возвратных путей из экстрастриатных областей (Stoerig et al., 2001), а характер зрительных галлюцинаций зависит от того, какие зрительные области коры активируются (Santhouse et al., 2000). Отмечено, что активация нейронов области V1 необходима, но недостаточна для возникновения зрительного ощущения, для которого требуется взаимодействие зрительной коры, лобных областей коры и гиппокампа (Crick, Koch, 1995).

Согласно гипотезе, выдвинутой в работе (Onofrij et al., 2013), в основе появления зрительных галлюцинаций лежат нарушения функционального баланса между дорзальной и вентральной сетями внимания, а также продолжающаяся активность СПРРМ во время выполнения активных задач, хотя обычно активность этой сети ингибируется при наличии внимания. Показано, что субъекты со слабой функциональной связью между таламусом и задней поясной корой более внимательны к настоящему (Wang et al., 2014). Авторы указанной работы предположили, что таламус можно рассматривать как переключатель между вниманием и отсутствием внимания. Это согласуется с нашей гипотезой, поскольку при слабой функциональной связи между таламусом и СПРРМ в состоянии активного бодрствования создаются более благоприятные условия для обработки внешней информации, причем направленность произвольного и непроизвольного внимания к стимулу является частью обработки (Silkis, 2007).

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КОННЕКТОМА ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В силу взаимодействий между структурами в коннекте, изменения активности в какой-либо одной структуре могут приводить к изменениям функционирования других. Из предлагаемого в настоящей работе механизма следует, что при выделении дофамина в стриатуме должно уменьшиться тормозное действие со стороны БГ на нейроны красного ядра (см. рис. 1), а при недостатке дофамина торможение красного ядра должно возрасти. Вызванные дефицитом дофамина изменения активности той части красного ядра, которая участвует в контроле движений головы и лица, приводили к таким симптомам, как шейная дистония и паркинсоническое лицо (Pong et al., 2008). При болезни Паркинсона меняется активность не только БГ, но и мозжечка (Mirdamadi, 2016). Перестройки в мозжечке могут быть вызваны снижением концентрации дофамина, использованием дофа-

минергических препаратов, изменением влияния со стороны БГ (Wu, Hallett, 2013; Wichmann, 2019). Показано, что изменения взаимодействий между БГ и мозжечком приводят к двигательным расстройствам (Quartarone et al., 2020). С изменениями функционирования мозжечка связывают такие симптомы болезни Паркинсона, как нарушение походки, акинезия, ригидность, тремор, дискинезия (Wu, Hallett, 2013).

Исследование коннектома человека показало, что стимуляция СТЯ (которую часто используют для лечения болезни Паркинсона) усиливает взаимодействие между моторными областями новой коры и таламуса, но уменьшает влияние БГ на активность мозжечка (Horn et al., 2019). Судя по проведенному в настоящей работе анализу, стимуляция ППЯ должна привести к изменению активности и в СТЯ, и в мозжечке (см. рис. 2). Примечательно, что мозжечок может способствовать не только усилению, но и ослаблению некоторых симптомов болезни Паркинсона, поскольку нейроны ГЯМ возбуждают СТЯ и ППЯ. Если стимуляция СТЯ уменьшает тормозное влияние на мозжечок со стороны БГ, как это показано в работе (Horn et al., 2019), то активность нейронов ГЯМ должна возрасти. Это должно усилить эффект от стимуляции СТЯ. Для облегчения замирания походки и снижения постуральной нестабильности у пациентов с запущенной формой болезни Паркинсона используют стимуляцию ППЯ (Mori et al., 2016).

Исследование нарушений функционирования коннектома человека с помощью повреждений разных структур, которые могли бы быть связаны с возникновением тремора Холмса, позволило показать, что этот синдром вызван изменениями в сети, включающей красное ядро, бледный шар, таламус и мозжечок (Joutsa et al., 2019). На этом основании авторы указанной работы заключили, что стимуляция СТЯ, обычно используемая для лечения тремора Холмса, вряд ли может быть полезной, так как СТЯ непосредственно не относится к этой сети, тогда как бледный шар относится.

Предполагают, что при болезни Паркинсона изменения активности в стриато-таламо-кортикальной цепи компенсируются интактной таламо-рubro-мозжечковой цепью и увеличением размера красного ядра (Philiprens et al., 2019). Компенсаторная роль мозжечка при болезни Паркинсона проявлялась

в ослаблении как некоторых моторных, так и не моторных симптомов, поэтому его рассматривают как потенциальную структуру для воздействия при лечении этого заболевания (Wu, Hallett, 2013; Meoni et al., 2020).

Дефицит дофамина приводит к изменениям и в гиппокампе. Так, при болезни Паркинсона меньше, чем в норме, толщина клеточного слоя в поле CA1 (La et al., 2019), уменьшен объем всего гиппокампа и нарушен нейрогенез (Lim et al., 2018). Кроме того, меняются связи гиппокампа с энторинальной корой, медиальной перегородкой и дофаминергическими структурами (Jeon et al., 2018). С аномальным функционированием гиппокампа при болезни Паркинсона связывают ухудшение памяти узнавания (Das et al., 2019) и депрессию (Lim et al., 2018). Однако системное использование дофаминергических препаратов для лечения болезни Паркинсона должно воздействовать и на гиппокамп. Из проведенного анализа следует, что дофамин может улучшить условия для формирования на нейронах гиппокампа отображений ассоциаций "объект-место". В согласии с этим заключением на мутантных мышцах, на которых моделировали болезнь Паркинсона, показали, что активация D1/D5-рецепторов, способствующая индукции ДП в гиппокампе, ослабляет когнитивный дефицит (Costa et al., 2012).

При различных неврологических заболеваниях меняется и эффективность связей в СПРРМ. Например, показано, что при БП снижается функциональная связь между задней поясной извилиной и медиальной височной долей (Lucas-Jiménez et al., 2016). Более низкая функциональная связь в СПРРМ коррелировала с более низкой вербальной и зрительной памятью при БП. Снижение связей между областями в СПРРМ коррелировало со снижением когнитивных способностей.

Различные изменения взаимодействий структур в коннектоме человека ассоциируют с разными неврологическими заболеваниями. Например, депрессию ассоциируют с чрезмерной функциональной связью мозжечка с вентромедиальной ПФК и передней цингулярной корой, тогда как когнитивные нарушения соотносят с отсутствием функциональной связи мозжечка с дорзолатеральной ПФК и задней цингулярной корой (Yin et al., 2015). При обсессивно-компульсивном расстройстве наблюдаются изменения связей между мозжечком, таламусом и неокортек-

сом. В частности, увеличены по сравнению с контролем связи между мозжечком, моторными и соматомоторными областями, а также связи между левой частью хвостатого ядра стриатума и дорзолатеральной ПФК в обоих полушариях, причем чем сильнее связи, тем больше выражены симптомы (Sha et al., 2020a; Sha et al., 2020b).

Изменения в функционировании коннектома человека наблюдались и при нарушениях восприятия сенсорной информации. Так, при длительной унилатеральной потере слуха выявлены ослабление одних связей и усиление других в сенсорных областях коры, подкорковых цепях и мозжечке, причем эти изменения коррелировали с длительностью заболевания и степенью поражения слуха (Zhang et al., 2018). Так, было показано, что при билатеральной потере слуха не только снижается активность в слуховых областях коры, но и ослабляются связи мозжечка с рядом областей таламуса и коры, а также взаимодействия между разными участками мозжечка (Xu et al., 2019). Не исключено, что этот эффект связан с ослаблением слуховой иннервации мозжечка. Различные нарушения восприятия у пациентов с шизофренией и аутизмом также связывают с изменением функционирования мозжечка (Baumann et al., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ механизмов взаимодействий разных структур мозга в отдельных коннектомах представляет интерес для понимания его функционирования как всеобъемлющего коннектома, в котором происходит обработка поступающей разномодальной информации, ее осознание как целостного события и выбор необходимой поведенческой реакции. С нашей точки зрения, такой всеобъемлющий коннектом удовлетворяет некоторым требованиям, предъявляемым для когнитивного термина, предложенного в работе (Анохин, 2021) для обозначения совокупности познавательных способностей мозга. Предполагается, что когнитивный коннектом представляет собой глобальную нейронную сеть, состоящую из нейронных групп со специфическими когнитивными свойствами (Анохин, 2021). В дальнейшем предполагается включить в анализируемый всеобъемлющий коннектом миндалин. Благодаря связям с различными структурами миндалин может влиять на функционирование коннектов и

поведенческие реакции. Например, показано, что инактивация центрального ядра миндалины, которое связано с мозжечком через ЯМ, ухудшает выработку мигательного рефлекса (Farley et al., 2018). Ослабление по сравнению с нормой связи миндалины с медиальной ПФК может привести к шизофрении (Mukherjee et al., 2016). Вследствие конвергенции входов из миндалины, ПФК и гиппокампа на нейронах прилежащего ядра миндалина влияет на функционирование лимбических нейронных сетей К–БГ–Т–К (Силькис, 2014). Проведенный в указанной работе анализ показал, что повреждение входов в прилежащее ядро из разных структур должно приводить к различным нарушениям поведения.

Также предполагается провести анализ влияний разных нейромодуляторов на функционирование всеобъемлющего коннектома. Например, известно, что выделяемые при стрессе глюкокортикоиды влияют на активность гиппокампа, инсулы и дорзального стриатума, от которых зависят разные формы памяти (Schwabe, 2017). Кроме того, острый стресс приводит к изменениям связей миндалины с гиппокампом, ПФК и дорзальным стриатумом, что создает условия для перехода от когнитивного контроля за обучением и памятью к более рефлексивным “привычным” процессам, позволяющим справиться с внешними угрозами (Schwabe, 2017). Нарушения функционирования холинергической и серотонинергической систем ассоциируют с различными симптомами болезни Альцгеймера. Исследование коннектома человека показало, что ингибитор ацетилхолинэстеразы приводит к изменениям в сети мозжечка, а также влияет на связи мозжечка с таламусом (Klaassens et al., 2019).

Мы полагаем, что не только обнаружение межнейронных взаимодействий в коннектоме человека и выявление изменений их эффективности, но и понимание механизмов, лежащих в основе пластических перестроек эффективности связей между нейронами в коннектомах, необходимы для оценки используемых в настоящее время терапевтических методов лечения различных неврологических заболеваний и облегчения целенаправленного поиска новых методов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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>
- Сергин В.Я.* Авто-отождествление паттернов нейронной активности как физиологический механизм осознания. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2016. 66 (3): 259–278.
<https://doi.org/10.7868/S0044467716020076>
- Силькис И.Г.* Возможный механизм влияния нейромодуляторов и модифицируемого торможения на длительную потенциацию и депрессию возбудительных входов к основным нейронам гиппокампа. Журн. высш. нервн. деят. 2002. им. И.П. Павлова. 52 (4): 392–405.
- Силькис И.Г.* Роль базальных ганглиев в появлении зрительных галлюцинаций (Гипотетический механизм). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2005. 55 (5): 592–607.
- Силькис И.Г.* Роль базальных ганглиев в появлении сновидений при парадоксальном сне (Гипотетический механизм). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2006. 56 (1): 5–21.
- Силькис И.Г.* Преимущества иерархического обобщения и хранения отображений ассоциаций “объект-место” в полях гиппокампа (Гипотеза). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2010. 61 (6): 645–663.
- Силькис И.Г.* Механизмы взаимозависимого влияния префронтальной коры, гиппокампа и миндалины на функционирование базальных ганглиев и выбор поведения. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. 64 (1): 82–100.
<https://doi.org/10.7868/S0044467714010110>
- Силькис И.Г.* О роли базальных ганглиев в обработке сложных звуковых стимулов и слуховом внимании. Успехи физиол. 2015. 46 (3): 76–92.
- Силькис И.Г.* Вклад дофамина в функционирование гиппокампа при пространственном обучении (гипотетический механизм). Нейрохимия 2016. 33 (1): 1–14.
<https://doi.org/10.7868/S1027813316010131>
- Силькис И.Г.* Возможный механизм появления ночных кошмаров при посттравматическом стрессовом расстройстве и подходы к их предотвращению. Нейрохимия 2019. 36 (4): 275–291.
<https://doi.org/10.1134/S1027813319030129>
- Силькис И.Г., Маркевич В.А.* Возможные механизмы влияния супрамамиллярного ядра на функционирование зубчатой извилины и поля СА2 гиппокампа (роль растормаживания). Нейрохимия. 2020. 37 (4): 328–337.
<https://doi.org/10.31857/S1027813320040111>
- Силькис И.Г.* Влияние дофамина на взаимозависимое функционирование мозжечка, базальных ганглиев и новой коры (гипотетический механизм). Успехи физиол. наук. 2021. 52 (1): 49–63.
<https://doi.org/10.31857/S0301179821010094>
- Aas J.E.* Subcortical projections to the pontine nuclei in the cat. J. Comp. Neurol. 1989. 282 (3): 331–354.
<https://doi.org/10.1002/cne.902820303>
- Accolla E.A., Herrojo Ruiz M., Horn A., Schneider G.H., Schmitz-Hübsch T., Draganski B., Kühn A.A.* Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. Brain. 2016. 139 (Pt. 9): 2503–2515.
<https://doi.org/10.1093/brain/aww182>
- Basile G.A., Quartu M., Bertino S., Serra M.P., Boi M., Bramanti A., Anastasi G.P., Milardi D., Cacciola A.* Red nucleus structure and function: from anatomy to clinical neurosciences. Brain Struct. Funct. 2021. 226 (1): 69–91.
<https://doi.org/10.1007/s00429-020-02171-x>
- Baufreton J., Garret M., Rivera A., de la Calle A., Gonon F., Dufy B., Bioulac B., Taupignon A.* D5 (not D1) dopamine receptors potentiate burst-firing in neurons of the subthalamic nucleus by modulating an L-type calcium conductance. J. Neurosci. 2003. 23 (3): 816–825.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00816.2003>
- Baumann O., Borra R.J., Bower J.M., Cullen K.E., Habas C., Ivry R.B., Leggio M., Mattingley J.B., Molinari M., Moulton E.A., Paulin M.G., Pavlova M.A., Schmahmann J.D., Sokolov A.A.* Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. Cerebellum. 2015. 14 (2): 197–220.
<https://doi.org/10.1007/s12311-014-0627-7>
- Belkhiria C., Mssedi E., Habas C., Driss T., de Marco G.* Collaboration of cerebello-rubral and cerebello-striatal loops in a motor preparation task. Cerebellum. 2019. 18 (2): 203–211.
<https://doi.org/10.1007/s12311-018-0980-z>
- Berger T.W., Weikart C.L., Bassett J.L., Orr W.B.* Lesions of the retrosplenial cortex produce deficits in reversal learning of the rabbit nictitating membrane response: implications for potential interactions between hippocampal and cerebellar brain systems. Behav. Neurosci. 1986. 100 (6): 802–809.
<https://doi.org/10.1037//0735-7044.100.6.802>
- Bezudnaya T., Keller A.* Laterodorsal nucleus of the thalamus: A processor of somatosensory inputs. J. Comp. Neurol. 2008. 507 (6): 1979–1989.
<https://doi.org/10.1002/cne.21664>
- Binder S., Mölle M., Lippert M., Bruder R., Aksamaz S., Ohl F., Wiegert J.S., Marshall L.* Monosynaptic hippocampal-prefrontal projections contribute to spatial memory consolidation in mice. J. Neurosci. 2019. 39 (35): 6978–6991.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2158-18.2019>
- Bohne P., Schwarz M.K., Herlitze S., Mark M.D.* A new projection from the deep cerebellar nuclei to the hippocampus via the ventrolateral and laterodorsal thalamus in mice. Front. Neural Circuits. 2019.

- 13, Article 51.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2019.00051>
- Bostan A.C., Strick P.L.* The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. 19 (6): 338–350.
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0002-7>
- Brodal P., Bjaalie J.G.* Organization of the pontine nuclei. *Neurosci. Res.* 1992. 13 (2): 83–118.
[https://doi.org/10.1016/0168-0102\(92\)90092-q](https://doi.org/10.1016/0168-0102(92)90092-q)
- Cacciola A., Milardi D., Basile G.A., Bertino S., Calamuneri A., Chillemi G., Paladina G., Impellizzeri F., Trimarchi F., Anastasi G., Bramanti A., Rizzo G.* The cortico-rubral and cerebello-rubral pathways are topographically organized within the human red nucleus. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 12117.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-48164-7>
- Capozzo A., Florio T., Cellini R., Moriconi U., Scarnati E.* The pedunculopontine nucleus projection to the parafascicular nucleus of the thalamus: an electrophysiological investigation in the rat. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2003. 110 (7): 733–747.
<https://doi.org/10.1007/s00702-003-0820-1>
- Carta I., Chen C.H., Schott A.L., Dorizan S., Khodakhah K.* Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science* 2019. 363 (6424): eaav0581.
<https://doi.org/10.1126/science.aav0581>
- Cavdar S., Özgür M., Çakmak Y.Ö., Kuvvet Y., Kunt S.K., Sağlam G.* Afferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: emphasis on bilateral and inter-hemispheric connections. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)*. 2018. 78 (3): 251–263.
- Chen C.H., Fremont R., Arteaga-Bracho E.E., Khodakhah K.* Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia. *Nature Neurosci.* 2014a. 17 (12): 1767–1775.
<https://doi.org/10.1038/nn.3868>
- Chen H., Yang L., Xu Y., Wu G.Y., Yao J., Zhang J., Zhu Z.R., Hu Z.A., Sui J.F., Hu B.* Prefrontal control of cerebellum-dependent associative motor learning. *Cerebellum*. 2014b. 13 (1): 64–78.
<https://doi.org/10.1007/s12311-013-0517-4>
- Choe K.Y., Sanchez C.F., Harris N.G., Otis T.S., Mathews P.J.* Optogenetic fMRI and electrophysiological identification of region-specific connectivity between the cerebellar cortex and forebrain. *NeuroImage* 2018. 173: 370–383.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.047>
- Cohen B.M., Wan W., Froimowitz M.P., Ennulat D.J., Cherkerzian S., Konieczna H.* Activation of midline thalamic nuclei by antipsychotic drugs. *Psychopharmacol. (Berl.)*. 1998. 135 (1): 37–43.
<https://doi.org/10.1007/s002130050483>
- Costa C., Sgobio C., Siliquini S., Tozzi A., Tantucci M., Ghiglieri V., Di Filippo M., Pendolino V., de Iure A., Marti M., Morari M., Spillantini M.G., Latagliata E.C., Pascucci T., Puglisi-Allegra S., Gardoni F., Di Luca M., Picconi B., Calabresi P.* Mechanisms underlying the impairment of hippocampal long-term potentiation and memory in experimental Parkinson's disease. *Brain*. 2012. 135 (Pt. 6): 1884–1899.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws101>
- Crick F., Koch C.* Are we aware of neuronal activity in primary visual cortex? *Nature*. 1995. 375 (6527): 121–123.
<https://doi.org/10.1038/375121a0>
- Cui G., Jun S.B., Jin X., Pham M., Vogel S.S., Lovinger D.M., Costa R.M.* Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*. 2013. 494 (7436): 238–242.
<https://doi.org/10.1038/nature11846>
- Cunningham S.I., Tomasi D., Volkow N.D.* Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum. Brain Mapp.* 2017. 38 (2): 938–956.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23429>
- Das T., Hwang J.J., Poston K.L.* Episodic recognition memory and the hippocampus in Parkinson's disease: A review. *Cortex*. 2019. 113: 191–209.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.11.021>
- Di X., Biswal B.B.* Modulatory interactions between the default mode network and task positive networks in resting-state. *Peer J*. 2014. 2: e367.
<https://doi.org/10.7717/peerj.367>
- Farley S.J., Albazboz H., De Corte B.J., Radley J.J., Freeman J.H.* Amygdala central nucleus modulation of cerebellar learning with a visual conditioned stimulus. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2018. 150: 84–92.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.03.011>
- Fazekas P., Nemeth G.* Dreaming, Mind-wandering, and hypnotic dreams. *Front. Neurol.* 2020. 11: 565673.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.565673>
- Fermin A.S., Yoshida T., Yoshimoto J., Ito M., Tanaka S.C., Doya K.* Model-based action planning involves cortico-cerebellar and basal ganglia networks. *Sci. Rep.* 2016. 6: 31378.
<https://doi.org/10.1038/srep31378>
- Freeman J.H., Halverson H.E., Hubbard E.M.* Inferior colliculus lesions impair eyeblink conditioning in rats. *Learn. Mem.* 2007. 14 (12): 842–846.
<https://doi.org/10.1101/lm.716107>
- Glickstein M.* Mossy-fibre sensory input to the cerebellum. *Prog Brain Res.* 1997. 114: 251–259.
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)63368-3](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)63368-3)
- Govindaiah G., Cox C.L.* Excitatory actions of dopamine via D1-like receptors in the rat lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 2005. 94 (6): 3708–3718.
<https://doi.org/10.1152/jn.00583.2005>
- Gurney K., Prescott T.J., Redgrave P.* A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour. *Biol. Cybernetics*. 2001. 84 (6): 411–423.
<https://doi.org/10.1007/PL00007985>
- Halverson H.E., Lee I., Freeman J.H.* Associative plasticity in the medial auditory thalamus and cerebel-

- lar interpositus nucleus during eyeblink conditioning. *J. Neurosci.* 2010. 30 (26): 8787–8796. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0208-10.2010>
- Hammond C., Rouzair-Dubois B., Féger J., Jackson A., Crossman A.R.* Anatomical and electrophysiological studies on the reciprocal projections between the subthalamic nucleus and nucleus tegmenti pedunculopontinus in the rat. *Neuroscience.* 1983. 9 (1): 41–52. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90045-3](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90045-3)
- Hanekamp S., Simonyan K.* The large-scale structural connectome of task-specific focal dystonia. *Hum. Brain Mapp.* 2020. 41 (12): 3253–3265. <https://doi.org/10.1002/hbm.25012>
- Hayden B.Y., Gallant J.L.* Working memory and decision processes in visual area V4. *Front. Neurosci.* 2013. 7: 18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00018>
- Haynes W.I., Haber S.N.* The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for basal ganglia models and deep brain stimulation. *J. Neurosci.* 2013. 33 (11): 4804–4814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013>
- Hazrati L.N., Parent A.* Projection from the deep cerebellar nuclei to the pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey. *Brain Res.* 1992. 585 (1–2): 267–271. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91216-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91216-2)
- Heath R.G., Dempsey C.W., Fontana C.J., Myers W.A.* Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biol. Psychiatry.* 1978. 13 (5): 501–529.
- Heath R.G., Harper J.W.* Ascending projections of the cerebellar fastigial nucleus to the hippocampus, amygdala, and other temporal lobe sites: evoked potential and histological studies in monkeys and cats. *Exp. Neurol.* 1974. 45 (2): 268–287. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(74\)90118-6](https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90118-6)
- Hoffmann L.C., Cicchese J.J., Berry S.D.* Harnessing the power of theta: natural manipulations of cognitive performance during hippocampal theta-contingent eyeblink conditioning. *Front. Syst. Neurosci.* 2015. 9: Article 50. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00050>
- Horn A., Wenzel G., Irmen F., Huebl J., Li N., Neumann W.J., Krause P., Bohner G., Scheel M., Kühn A.A.* Deep brain stimulation induced normalization of the human functional connectome in Parkinson's disease. *Brain.* 2019. 142 (10): 3129–3143. <https://doi.org/10.1093/brain/awz239>
- Ito M., Karachot L.* Protein kinases and phosphatase inhibitors mediating long-term desensitization of glutamate receptors in cerebellar Purkinje cells. *Neurosci. Res.* 1992. 14 (1): 27–38. [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(05\)80004-5](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(05)80004-5)
- Jeon S.G., Kim Y.J., Kim K.A., Mook-Jung I., Moon M.* Visualization of altered hippocampal connectivity in an animal model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2018. 55 (10): 7886–7899. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0918-y>
- Joel D., Weiner I.* The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience.* 2000. 96 (3): 451–474. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00575-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00575-8)
- Johnson K.A., Mateo Y., Lovinger D.M.* Metabotropic glutamate receptor 2 inhibits thalamically-driven glutamate and dopamine release in the dorsal striatum. *Neuropharmacology.* 2017. 117: 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.038>
- Joutsa J., Shih L.C., Fox M.D.* Mapping holmes tremor circuit using the human brain connectome. *Ann. Neurol.* 2019. 86 (6): 812–820. <https://doi.org/10.1002/ana.25618>
- Jwair S., Coulon P., Ruigrok T.J.H.* Disynaptic subthalamic input to the posterior cerebellum in rat. *Front. Neuroanat.* 2017. 11: Article 13. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00013>
- Klaassens B.L., van Gerven J.M.A., Klaassen E.S., van der Grond J., Rombouts S.A.R.B.* Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2019. 199: 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.044>
- Kobayashi Y., Amaral D.G.* Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 2003. 466 (1): 48–79. <https://doi.org/10.1002/cne.10883>
- Kobayashi Y., Amaral D.G.* Macaque monkey retrosplenial cortex: III. Cortical efferents. *J. Comp. Neurol.* 2007. 502 (5): 810–833. <https://doi.org/10.1002/cne.21346>
- Kratochwil C.F., Maheshwari U., Rijli F.M.* The long journey of pontine nuclei neurons: from rhombic lip to cortico-ponto-cerebellar circuitry. *Front. Neural. Circuits.* 2017. 11: Article 33. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00033>
- La C., Linortner P., Bernstein J.D., Ua Cruadhlaich M.A.I., Fenesy M., Deutsch G.K., Rutt B.K., Tian L., Wagner A.D., Zeineh M., Kerchner G.A., Poston K.L.* Hippocampal CA1 subfield predicts episodic memory impairment in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2019. 23: 101824. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101824>
- Laroche S., Davis S., Jay T.M.* Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus.* 2000. 10 (4): 438–446. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<438::AID-HIPO10>3.0.CO;2-3)
- Li P., Shan H., Liang S., Nie B., Duan S., Huang Q., Zhang T., Sun X., Feng T., Ma L., Shan B., Li D.,*

- Liu H.* Structural and functional brain network of human retrosplenial cortex. *Neurosci. Lett.* 2018. 674: 24–29.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.03.016>
- Liebe S., Hoerzer G.M., Logothetis N.K., Rainer G.* Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. *Nat. Neurosci.* 2012. 15 (3): 456–462, S1–2.
<https://doi.org/10.1038/nn.3038>
- Lim J., Bang Y., Choi H.J.* Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease. *Arch. Pharm. Res.* 2018. 41 (10): 943–954.
<https://doi.org/10.1007/s12272-018-1063-x>
- Lu L., Ren Y., Yu T., Liu Z., Wang S., Tan L., Zeng J., Feng Q., Lin R., Liu Y., Guo Q., Luo M.* Control of locomotor speed, arousal, and hippocampal theta rhythms by the nucleus incertus. *Nat. Commun.* 2020. 11 (1): 262.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-14116-y>
- Lucas-Jiménez O., Ojeda N., Peña J., Díez-Cirarda M., Cabrera-Zubizarreta A., Gómez-Esteban J.C., Gómez-Beldarrain M.Á., Ibarretxe-Bilbao N.* Altered functional connectivity in the default mode network is associated with cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. 33: 58–64.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.09.012>
- McKenna J.T., Vertes R.P.* Afferent projections to nucleus reuniens of the thalamus. *J. Comp. Neurol.* 2004. 480 (2): 115–142.
<https://doi.org/10.1002/cne.20342>
- Melchitzky D.S., Lewis D.A.* Dopamine transporter-immunoreactive axons in the mediodorsal thalamic nucleus of the macaque monkey. *Neuroscience.* 2001. 103 (4): 1033–1042.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00021-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00021-5)
- Meoni S., Cury R.G., Moro E.* New players in basal ganglia dysfunction in Parkinson's disease. *Prog. Brain Res.* 2020. 252: 307–327.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.01.001>
- Mirdamadi J.L.* Cerebellar role in Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* 2016. 116 (3): 917–919.
<https://doi.org/10.1152/jn.01132.2015>
- Mišić B., Goñi J., Betzel R.F., Sporns O., McIntosh A.R.* A network convergence zone in the hippocampus. *PLoS Comput. Biol.* 2014. 10 (12): e1003982.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003982>
- Miyashita T., Rockland K.S.* GABAergic projections from the hippocampus to the retrosplenial cortex in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2007. 26: 1193–1204.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05745.x>
- Mori F., Okada K.I., Nomura T., Kobayashi Y.* The pedunculopontine tegmental nucleus as a motor and cognitive interface between the cerebellum and basal ganglia. *Front. Neuroanat.* 2016. 10: Article 109.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00109>
- Mukherjee P., Sabharwal A., Kotov R., Szekely A., Parsey R., Barch D.M., Mohanty A.* Disconnection between amygdala and medial prefrontal cortex in psychotic disorders. *Schizophr. Bull.* 2016. 42 (4): 1056–1067.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbw012>
- Onofrij M., Taylor J.P., Monaco D., Franciotti R., Anzellotti F., Bonanni L., Onofrij V., Thomas A.* Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias: old and new hypotheses. *Behav. Neurol.* 2013. 27(4): 479–493.
<https://doi.org/10.3233/BEN-129022>
- Philippens I.H.C.H.M., Wubben J.A., Franke S.K., Hofman S., Langermans J.A.M.* Involvement of the red nucleus in the compensation of Parkinsonism may explain why primates can develop stable Parkinson's Disease. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 880.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37381-1>
- Pong M., Horn K.M., Gibson A.R.* Pathways for control of face and neck musculature by the basal ganglia and cerebellum. *Brain Res. Rev.* 2008. 58 (2): 249–264.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.11.006>
- Quartarone A., Cacciola A., Milardi D., Ghilardi M.F., Calamuneri A., Chillemi G., Anastasi G., Rothwell J.* New insights into cortico-basal-cerebellar connectome: clinical and physiological considerations. *Brain.* 2020. 143 (2): 396–406.
<https://doi.org/10.1093/brain/awz310>
- Raichle M.E.* The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience.* 2015. 38: 433–447.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Ricardo J.A.* Efferent connections of the subthalamic region in the rat. I. The subthalamic nucleus of Luys. *Brain Res.* 1980. 202 (2): 257–271.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(80\)90140-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(80)90140-7)
- Rochefort C., Lefort J.M., Rondi-Reig L.* The cerebellum: a new key structure in the navigation system. *Front. Neural Circuits.* 2013. 7: Article 35.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00035>
- Rogers T.D., Dickson P.E., Heck D.H., Goldowitz D., Mittleman G., Blaha C.D.* Connecting the dots of the cerebro-cerebellar role in cognitive function: neuronal pathways for cerebellar modulation of dopamine release in the prefrontal cortex. *Synapse.* 2011. 65 (11): 1204–1212.
<https://doi.org/10.1002/syn.20960>
- Rogers T.D., Dickson P.E., McKimm E., Heck D.H., Goldowitz D., Blaha C.D., Mittleman G.* Reorganization of circuits underlying cerebellar modulation of prefrontal cortical dopamine in mouse models of autism spectrum disorder. *Cerebellum.* 2013. 12 (4): 547–556.
<https://doi.org/10.1007/s12311-013-0462-2>
- Romano V., De Propriis L., Bosman L.W., Warnaar P., Ten Brinke M.M., Lindeman S., Ju C., Velauthapillai A., Spanke J.K., Middendorp Guerra E., Hoogland T.M., Negrello M., D'Angelo E., De*

- Zeeuw C. Potentiation of cerebellar Purkinje cells facilitates whisker reflex adaptation through increased simple spike activity. *Elife*. 2018. 7: e38852. <https://doi.org/10.7554/eLife.38852>
- Santhouse A.M., Howard R.J., Ffytche D.H. Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the visual brain. *Brain*. 2000. 123 (Pt. 10): 2055–2064. <https://doi.org/10.1093/brain/123.10.2055>
- Schonewille M., Gao Z., Boele H.J., Veloz M.F., Amerika W.E., Simek A.A., De Jeu M.T., Steinberg J.P., Takamiya K., Hoebeek F.E., Linden D.J., Haganir R.L., De Zeeuw C.I. Reevaluating the role of LTD in cerebellar motor learning. *Neuron*. 2011. 70 (1): 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.044>
- Schwabe L. Memory under stress: from single systems to network changes. *Eur. J. Neurosci*. 2017. 45 (4): 478–489. <https://doi.org/10.1111/ejn.13478>
- Sha Z., Edmiston E.K., Versace A., Fournier J.C., Graur S., Greenberg T., Lima Santos J.P., Chase H.W., Stiffler R.S., Bonar L., Hudak R., Yendiki A., Greenberg B.D., Rasmussen S., Liu H., Quirk G., Haber S., Phillips M.L. Functional disruption of cerebello-thalamo-cortical networks in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2020a. 5 (4): 438–447. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.12.002>
- Sha Z., Versace A., Edmiston E.K., Fournier J., Graur S., Greenberg T., Santos J.P.L., Chase H.W., Stiffler R.S., Bonar L., Hudak R., Yendiki A., Greenberg B.D., Rasmussen S., Liu H., Quirk G., Haber S., Phillips M.L. Functional disruption in prefrontal-striatal network in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry. Res. Neuroimaging*. 2020b. 300: 111081. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.111081>
- Silkis I.G. The unitary modification rules for neural networks with excitatory and inhibitory synaptic plasticity. *Biosystems*. 1998. 48 (1–3): 205–213. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(98\)00067-7](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(98)00067-7)
- Silkis I. Interrelated modification of excitatory and inhibitory synapses in three-layer olivary-cerebellar neural network. *Biosystems*. 2000. 54 (3): 141–149. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(99\)00075-1](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(99)00075-1)
- Silkis I. The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia. *Biosystems*. 2001. 59 (1): 7–14. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0)
- Silkis I. A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing. *Biosystems*. 2007. 89 (1–3): 227–235. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020>
- Snider R.S., Maiti A. Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J. Neurosci. Res*. 1976. 2 (2): 133–146. <https://doi.org/10.1002/jnr.490020204>
- Stoerig P. The neuroanatomy of phenomenal vision: a psychological perspective. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2001. 929: 176–194. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05716.x>
- Tecuapetla F., Jin X., Lima S.Q., Costa R.M. Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution. *Cell*. 2016. 166 (3): 703–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032>
- van den Heuvel M.P., Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J. Neurosci*. 2011. 31 (44): 15775–15786. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3539-11.2011>
- van Es D.M., van der Zwaag W., Knapen T. Topographic maps of visual space in the human cerebellum. *Curr. Biol*. 2019. 29 (10): 1689–1694.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.04.012>
- Van Groen T., Wyss J.M. Connections of the retrosplenial granular cortex in the rat. *J. Comp. Neurol*. 2003. 463 (3): 249–263. <https://doi.org/10.1002/cne.10757>
- Vatansever D., Menon D.K., Manktelow A.E., Sahakian B.J., Stamatakis E.A. Default mode dynamics for global functional integration. *J. Neurosci*. 2015. 35 (46): 15254–15262. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2135-15.2015>
- Vatansever D., Manktelow A.E., Sahakian B.J., Menon D.K., Stamatakis E.A. Cognitive flexibility: A default network and basal ganglia connectivity perspective. *Brain Connect*. 2016. 6 (3): 201–207. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0388>
- Vatansever D., Manktelow A.E., Sahakian B.J., Menon D.K., Stamatakis E.A. Angular default mode network connectivity across working memory load. *Hum. Brain Mapp*. 2017. 38 (1): 41–52. <https://doi.org/10.1002/hbm.23341>
- Vitale F., Mattei C., Capozzo A., Pietrantonio I., Mazzone P., Scarnati E. Cholinergic excitation from the pedunculopontine tegmental nucleus to the dentate nucleus in the rat. *Neuroscience*. 2016. 317: 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.055>
- Wang Z.-M., Wei P.-H., Shan Y., Han M., Zhang M., Liu H., Gao J.-H., Lu J. Identifying and characterizing projections from the subthalamic nucleus to the cerebellum in humans. *Neuroimage*. 2020. 210: 116573. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116573>
- Wang X., Xu M., Song Y., Li X., Zhen Z., Yang Z., Liu J. The network property of the thalamus in the default mode network is correlated with trait mindfulness. *Neuroscience*. 2014. 278: 291–301. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.08.006>
- Watson T.C., Obiang P., Torres-Herraez A., Watilliaux A., Coulon P., Rochefort C., Rondi-Reig L. Anatomical and physiological foundations of cerebello-hippocampal interaction. *Elife*. 2019. 8: e41896. <https://doi.org/10.7554/eLife.41896>
- Wichmann T. Changing views of the pathophysiology of Parkinsonism. *Mov Disord*. 2019. 34 (8): 1130–1143. <https://doi.org/10.1002/mds.27741>

- Wikgren J., Nokia M.S., Penttonen M.* Hippocampocerebellar theta band phase synchrony in rabbits. *Neuroscience*. 2010. 165 (4): 1538–1545. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.044>
- Wu T., Hallett M.* The cerebellum in Parkinson's disease. *Brain*. 2013. 136 (Pt. 3): 696–709. <https://doi.org/10.1093/brain/aws360>
- Wyss J.M., Van Groen T.* Connections between the retrosplenial cortex and the hippocampal formation in the rat: a review. *Hippocampus*. 1992. 2 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020102>
- Xu X.M., Jiao Y., Tang T.Y., Zhang J., Lu C.Q., Luan Y., Salvi R., Teng G.J.* Dissociation between cerebellar and cerebral neural activities in humans with long-term bilateral sensorineural hearing loss. *Neural. Plast.* 2019. 2019: 8354849. <https://doi.org/10.1155/2019/8354849>
- Xu T.X., Ma Q., Speelman R.D., Yao W.D.* Amphetamine modulation of long-term potentiation in the prefrontal cortex: dose dependency, monoaminergic contributions, and paradoxical rescue in hyperdopaminergic mutant. *J. Neurochem.* 2010. 115 (6): 1643–1654. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07073.x>
- Yin Y., Hou Z., Wang X., Sui Y., Yuan Y.* Association between altered resting-state cortico-cerebellar functional connectivity networks and mood/cognition dysfunction in late-onset depression. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2015. 122 (6): 887–896. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1347-3>
- Yu W., Krook-Magnuson E.* Cognitive collaborations: bidirectional functional connectivity between the cerebellum and the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 2015. 9: 177. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00177>
- Zhang Y., Mao Z., Feng S., Liu X., Lan L., Zhang J., Yu X.* Altered functional networks in long-term unilateral hearing loss: A connectome analysis. *Brain Behav.* 2018. 8 (2): e00912. <https://doi.org/10.1002/brb3.912>

MECHANISMS OF FUNCTIONING OF A CONNECTOME THAT INCLUDES THE NEOCORTEX, HIPPOCAMPUS, BASAL GANGLIA, CEREBELLUM AND THALAMUS

I. G. Silkis^{a, #}

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

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

The analysis was performed regarding possible mechanisms of the interdependent functioning of neurons in the connectome, including the topographically connected areas of the neocortex, hippocampus, basal ganglia, cerebellum, thalamus, and various nuclei of the central nervous system associated with them. These mechanisms are based on known results of morphological and electrophysiological studies, on previously formulated unitary modification and modulation rules for the efficacy of synaptic transmission as well as on results of earlier performed analysis of functioning of the hippocampal formation, cerebellum and cortico – basal ganglia – thalamocortical neural loops. The cerebellum affects the neocortex and basal ganglia through the thalamic nuclei that are topographically connected with them. The cerebellum can influence functioning of the hippocampus through the thalamic nucleus reuniens, retrosplenial and prefrontal cortical areas, medial septum, and supramammillary nucleus. The hippocampus can affect the functioning of the cerebellum through the neocortex and pontine nuclei, as well as through the basal ganglia, which output nuclei send projections to the subthalamic nucleus and the pedunculopontine nucleus. The basal ganglia, cerebellum, and subthalamic nucleus affect motor activity through the red nucleus. Taking into account the topographic organization of connections between structures, it has been suggested that the brain can be considered as a global connectome, consisting of separate, similarly organized connectomes, each participating in the processing of a certain type of information. Each of these connectomes includes one neocortical area, one thalamic nucleus associated with it, as well as the corresponding areas of the basal ganglia and subthalamic nucleus. The functioning mechanisms of these connectomes are of the same type. The performed analysis of the mechanisms of the interdependent functioning of neurons in the connectome is of interest for understanding the mechanisms of functioning of the global connectome, in which the processing of multi-modal sensory information, its perception and the selection of the required reaction take place. It is assumed that the default mode network of the brain that includes the higher areas of the neocortex is a part of the global connectome that functions at a rest state. Comparison of mechanisms of functioning of each of the connectomes in normal and pathological conditions should make it possible to evaluate existing methods of treating neurological diseases and facilitate targeted search for new methods of treatment.

Keywords: connectome, neocortex, hippocampus, cerebellum, basal ganglia, synaptic plasticity, dopamine

УДК 57.042

НЕЙРОТЕХНОЛОГИИ НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ СНА

© 2022 г. В. Б. Дорохов^{1,*}, А. Н. Пучкова¹

¹Лаборатория нейробиологии сна и бодрствования,
ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: vbdorokhov@mail.ru

Поступила в редакцию 09.08.2021 г.

После доработки 14.09.2021 г.

Принята к публикации 14.09.2021 г.

Сон необходим для поддержания нормальных процессов гомеостаза и консолидации памяти, и особенно важную роль играет глубокая, третья стадия сна. Однако значительная часть населения страдает от низкого качества сна, бессонницы и проблем с засыпанием. Фармакологическое лечение этих проблем не всегда возможно или оправданно, и в последние годы мы наблюдаем возросший интерес к нефармакологическим методам воздействия на засыпание и сон. В данном обзоре рассмотрены различные подходы к улучшению качества сна и ускорению засыпания: сенсорные воздействия различной модальности, подходы транскраниальной стимуляции, нормализация суточных ритмов сна-бодрствования. В статье рассмотрены основные возможные механизмы их действия. При нефармакологической терапии наиболее часто обнаруживаются эффекты усиления медленноволновой активности мозга в третьей стадии сна. Обсуждается область применимости различных подходов: от исключительно исследовательских до применимых в клинической практике и в виде потребительских устройств.

Ключевые слова: нарушения сна, нефармакологическая терапия, стимуляция во сне, звуковая стимуляция, транскраниальная стимуляция, медленные волны

DOI: 10.31857/S0044467722010038

ВВЕДЕНИЕ

Инсомнией (бессонницей) и другими нарушениями сна в тот или иной период жизни страдают, по разным данным, от 33 до 50% населения. Жалобы на бессонницу (наряду с головной болью) являются наиболее распространенными при обращении к врачу. Однако большинство жалоб не относится к хронической инсомнии и не находит подтверждения при объективном исследовании, которое часто не выявляет существенных нарушений ни в продолжительности, ни в структуре ночного сна больных. В более редких случаях, действительно, полисомнография выявляет реальные нарушения цикла бодрствование-сон. Хроническая инсомния и недостаток сна увеличивают риск развития других соматических и психических заболеваний, вызывают нарушения когнитивных функций (Полуэкт, 2016), опасных для выполнения профессиональной деятельности (Дорохов, 2013).

Увеличенный за счет искусственного освещения световой день и фиксированное расписание работы и учебы вынуждают людей с различными стабильными предпочтениями в режиме сна-бодрствования (хронотипом) спать в неоптимальный для них период, что проявляется в проблемах с засыпанием и дневной сонливостью (Путилов, 2021).

Традиционно для лечения клинических форм инсомнии применялась фармакологическая терапия препаратами-гипнотиками. Все предыдущие поколения снотворных: барбитураты, бензодиазепины, Z-препараты – являлись агонистами различных сегментов одного и того же ГАМК-А-рецепторного комплекса. Однако наряду с очень сильным целевым воздействием все эти препараты обладают целым рядом хорошо изученных побочных эффектов, в числе которых нарушения памяти (при продолжительном применении) и остаточная активность метаболитов.

В России до сих пор легко доступны для всех бензодиазепиновые препараты ранних поколений, помимо всего прочего, формирующие привыкание. Им на смену приходят более безопасные лекарства: современные бензодиазепиновые и Z-препараты последнего поколения, однако и они имеют побочные эффекты и могут негативно сказываться на качестве сна, мощности медленноволновой активности мозга во сне и состоянии человека в бодрствовании. Кроме того, появляется риск взаимодействия с другими принимаемыми препаратами (Arbon et al., 2015; Schrock et al., 2016). В случае отсутствия клинически выраженных нарушений сна применение снотворных препаратов не требуется и психотерапевтический подход оказывается достаточно эффективным. Когнитивно-поведенческая терапия в различных вариантах является ведущим нефармакологическим подходом для лечения инсомнии, но она требует значительных финансовых и временных вложений, и не все пациенты достаточно строго придерживаются ее рекомендаций, что приводит к возобновлению проблем со сном (Полуэктов, 2016; Herrero Babiloni et al., 2021).

Многие люди могут иметь жалобы на проблемы со сном, не достигающие до клинического уровня, но снижающие качество жизни. Разработка нефармакологических и малоинвазивных методов улучшения засыпания и повышения качества сна может помочь многим группам людей, для которых фармакологическое лечение противопоказано, сопряжено с рисками или нецелесообразно, а также может стать хорошим дополнением к поведенческой терапии нарушений сна.

По современным представлениям (Borbély et al., 2016) сон регулируется двумя взаимодействующими механизмами: гомеостатическим и циркадианным. Первый механизм — эволюционно более молодой и отвечает за тонкую подстройку ритмики организма к изменяющимся факторам внешней среды. В регуляции сна-бодрствования он проявляется как нарастание утомления и сонливости в ходе бодрствования и их снижение во время сна. Второй — эволюционно более древний и обеспечивает синхронизацию эндогенной биоритмики с суточными изменениями внешней среды: освещенностью и электромагнитными процессами гелиогеофизического происхождения. Одним из самых заметных его проявлений является колебание уровня сонливости: его снижение днем и повышение ночью.

Согласно модели, состояние организма в каждый момент времени суток определяется алгебраической суммой циркадианного и гомеостатического компонентов. Сон начинается, когда эта сумма (или разность) достигает некоего порога, и прекращается, когда она уменьшается до нуля.

Сон человека состоит из четырех стадий: трех стадий медленного сна, или сна без быстрых движений глаз (non-rapid eye movement sleep, NREM), и быстрого, или парадоксального сна, также называемого сном с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement sleep, REM). В быстром сне картина ЭЭГ схожа с таковой для активного бодрствования: выражен бета-ритм (12–30 Гц), встречается тета-ритм (4–10 Гц). Во второй и третьей стадиях сна появляются так называемые веретена сна — периоды выраженной сигма-активности (12–15 Гц), длительностью 0.5–2 с. Третья, самая глубокая, стадия медленного сна характеризуется медленноволновой активностью (МВА) дельта-диапазона (0.8–4 Гц) в ЭЭГ (Achermann, Borbely, 1997; Ковальзон, 2011). Этот период также часто называют медленноволновым или дельта-сном по преобладающей в нем активности. Дельта-волны отражают высокосинхронизированную корковую активность: нижней точке волны соответствует распространенная гиперполяризация, а вершине волны — синхронизированная деполяризация и повышенная возбудимость нервных сетей (Timofeev, Chauvette, 2019). МВА во время сна усиливается пропорционально предшествующему бодрствованию из-за накопления гомеостатического давления сна. Топографически МВА наиболее выражена во фронтальных областях мозга (Borbély et al., 2016).

Известно, что МВА, регистрируемая во время медленноволновой фазы сна, связана с обменными процессами, например, с метаболизмом глюкозы (Van Cauter et al., 2008; Copinschi et al., 2014). Данные многих исследований свидетельствуют о том, что она способствует консолидации памяти различных типов (Walker, van Der Helm, 2009; Marshall et al., 2020). Особенно важную роль для функций памяти играют медленноволновой сон и процессы взаимодействия подкорковых и корковых структур, проявляющиеся на ЭЭГ как веретена сна, поэтому многие исследования сосредоточены на них как объектах воздействия. Существуют обзоры, посвященные перспективам воздействия на сон для улуч-

шения и сохранения когнитивных функций как в целом (Diekelmann, 2014; Malkani, Zee, 2020), так и при старении (Grimaldi et al., 2020). Стимуляция потенциально может улучшить качество наиболее важной для гомеостаза, медленноволновой стадии ночного сна, как за счет усиления мощности МВА и веретен, так и за счет увеличения длительности медленноволнового сна.

Наиболее общим подходом для воздействия на механизмы гомеостатической регуляции сна является предъявление стимулов разной модальности с частотой около 1 Гц, т.е. близкой к частоте дельта-волн, основному ритму медленноволнового сна. Независимо от модальности стимулов выделяют две группы нефармакологических методов воздействия на сон, что подробно обсуждается в обзорной статье (Henaо et al., 2020). Первая, не адаптивная группа воздействий, более простая методологически, не предполагает изменения стимула в зависимости от состояния мозга во сне. Вторая – адаптивная группа воздействий, использует обратную связь и изменения параметров стимуляции в зависимости от ЭЭГ-показателей сна: медленных волн, сонных веретен и изменения глубины сна. Эти воздействия могут как усиливать, так и нарушать текущую активность мозга.

На примере слуховой системы рассмотрим более подробно возможные физиологические механизмы воздействия на сон и варианты реализации двух основных подходов к нефармакологическим воздействиям на сон.

Звуковая стимуляция при засыпании и во сне

Аудиостимуляция давно и широко применяется в исследованиях сна. Звуковые сигналы часто используют для оценки уровня активации и пробуждаемости как функции глубины сна, для подавления наступления глубокого сна или исследований вызванной активности мозга во сне. Однако звуки могут служить не только для активации спящего мозга: звуковые стимулы околопороговой интенсивности на различных стадиях сна применяют для ускорения засыпания и углубления сна. Помимо воздействия непосредственно на сон, интерес представляет и последующее улучшение самочувствия и когнитивных функций в бодрствовании (Bellesi et al., 2014; Henaо et al., 2020). Аудиостимуляция привлекательна простотой предъявления и минимальной инвазивностью. В отличие от

транскраниальной электрической и магнитной стимуляции она вызывает меньше вопросов относительно долговременных эффектов и может считаться более экологичной. Хотя долговременная эффективность стимулов того или иного типа для улучшения сна и остается под вопросом, к настоящему времени на потребительском рынке уже появились устройства, использующие результаты исследований последних 10 лет в данной области. Например, носимые на голове устройства Philips SmartSleep Deep Sleep Headband и Dreem (звуковая стимуляция), Welltiss Mind (стимуляция низкочастотной электромагнитной пульсацией).

Возможные механизмы действия звуковой стимуляции

Обсуждаемые далее в обзоре экспериментальные исследования указывают на возможность влияния специфических звуковых стимулов на скорость засыпания и характеристики электрической активности мозга в глубоком сне. Нейронные пути и механизмы реактивности слуховой системы во сне еще не до конца ясны, но текущая теория опирается на существование двух анатомически и функционально различающихся путей проведения от ядер улитки к коре головного мозга. Лемнисковый путь проходит через клетки ядра медиального колленчатого тела (МКТ) таламуса и преимущественно проецируется в первичную слуховую кору. Нелемнисковый путь проходит через структуры ствола мозга к клеткам матрикса МКТ и далее дает широкие проекции в ассоциативную кору. Лемнисковый путь передает слуховую информацию высокой точности для обработки в коре. Для нелемнискового пути более характерны мультимодальная интеграция, отложенные ответы на звуковые стимулы и быстрая адаптация к неизменным стимулам, и его функцией является общее отслеживание изменений в окружающей среде. Пути и ядра нелемнискового пути в значительной степени перекрываются с системой активации мозга, что позволяет мозгу реагировать на звуковые стимулы и во сне (Hu, 2003).

Активация нелемнисковых слуховых путей, не вызывающая пробуждения, может вызывать синхронизированную активацию корковых нейронов. Таламо-кортикальная система во время глубокого сна находится в бистабильном состоянии, за синхронизиро-

ванной деполяризацией нейронов следует гиперполяризация, что на уровне ЭЭГ выражается в виде высокоамплитудной синхронизированной медленноволновой активности. Такой механизм предполагает существование “окна” допустимой интенсивности звукового стимула, ниже которого стимуляция будет неэффективна, а выше — нарушать сон. Такие стимулы будут воздействовать на восходящую активирующую ретикулярную систему, но недостаточно сильны для активации ядер голубого пятна, вызывающих пробуждение (Bellesi et al., 2014). Из-за специфики быстрой адаптации нелемнисковых путей к неизменным стимулам желательнее варьировать частотные характеристики предъявляемых звуков. Крайне важно время предъявления стимулов относительно фазы осцилляций: в состоянии гиперполяризации таламокортикальная система не может реагировать на стимул; и стимуляция наиболее эффективна в начале фазы деполяризации, после прохождения негативного пика медленной волны ЭЭГ (Schabus et al., 2012). В целом такие осцилляторные феномены, как МВА и веретена сна, значительно модулируют процессы обработки звукового сигнала во время медленного сна (Dang-Vu et al., 2011; Lustenberger et al., 2018). Вышеописанные физиологические процессы в слуховой системе являются основой адаптивных воздействий аудиостимуляции, использующих обратную связь и изменения параметров стимуляции в зависимости от ЭЭГ-показателей сна.

Неадаптивные подходы с использованием аудиостимуляции используют феномен вовлечения — синхронизации ритмов ЭЭГ с внешним стимулом. Например, ритмическая звуковая стимуляция в диапазоне частот ЭЭГ вызывает увеличение мощности ЭЭГ в соответствующих диапазонах, что проявляется как звуковой стационарный ответ (Auditory Steady State Response, ASSR). Вероятнее всего, в генерации ASSR участвует таламокортикальная система (Lustenberger et al., 2018). Специфика и механизмы вовлечения ритмов мозга различной частоты, вызванных ответов на ритмическую звуковую стимуляцию и воздействия на сон синхронизированными с дельта-волнами по фазе стимулами подробно обсуждаются в обзорной статье 2020 г. (Henaou et al., 2020).

Неадаптивные методы звуковой стимуляции

В 2010-х годах началось активное исследование возможности усиления МВА во сне с помощью ритмических звуковых стимулов. В работе Нго и соавт. 2013 г. (Ngo et al., 2013a) было проведено сравнение импульсов розового шума, предъявляемых хаотично либо с частотой 0.8 Гц. Стимуляция начиналась перед вечерним засыпанием и продолжалась около 90 мин после него. Эффект ритмической стимуляции был двояким: с одной стороны, засыпание значительно замедлилось по сравнению с контрольным условием без звука или хаотическим предъявлением, с другой стороны, после наступления 2-й стадии сна увеличилась мощность МВА и подавлялась активность веретен сна. МВА модулировалась и синхронизировалась с ритмическими стимулами, но количество медленных волн значимо не менялось. Стимуляция в начале ночи не влияла на общую архитектуру сна или количество эпизодов активации (Ngo et al., 2013a). Эта работа установила подтвердившуюся в других исследованиях закономерность селективной чувствительности к стимуляции в зависимости от стадии сна.

Для более эффективного вовлечения МВА возможно селективное предъявление стимулов только во время глубокого сна. Кроме того, это позволяет избежать проблем с засыпанием и пробуждением из неглубокого сна. В работе Голроу и соавт. (Golrou et al., 2018) стимул предъявлялся только при автоматическом обнаружении глубокого сна, громкость предъявления розового шума хаотически модулировали во избежание привыкания. Такое воздействие не привело к значимому изменению суммарной мощности МВА или изменению соотношения NREM/REM сна, но увеличило общую длительность третьей стадии сна за счет менее глубоких стадий и уменьшило количество пробуждений по сравнению с контрольным ночным сном без стимуляции, а также улучшило субъективную оценку качества сна.

Особый интерес представляют работы, сравнивающие различные типы звуков по их способности повлиять на характеристики сна, поскольку они подчеркивают разнообразие реакций в рамках одного протокола. В опубликованной в 2020 г. работе сравнивали эффекты “усиливающих” и “нарушающих” ночной сон звуков и шумов. “Улучшающие” стимулы представляли собой пачки

импульсов розового шума на частоте 0.8 Гц с вариантами добавления фоновых чистых тонов или пульсацией громкости. “Нарушающие” стимулы (сигнал пейджера, шум двигателей) ожидаемо снижали качество сна, уменьшали долю глубокого сна и МВА, а также скорость реакции в бодрствовании. “Улучшающие” увеличивали долю глубокого сна по сравнению с контролем, но не давали значимого изменения в дельта-активности ЭЭГ за всю ночь. При этом звук любого типа вызывал локальное усиление дельта-активности после презентации по сравнению с контролем, поэтому важна интегральная оценка эффектов за всю ночь (Schade et al., 2020).

Исследования ритмической аудиостимуляции в основном фокусируются на воздействии на медленноволновой сон и дельта-активность, но предпринимаются попытки подействовать и на другие фазы сна, например, быстрый (REM) сон. Исследования на человеке показали, что короткие и громкие (90 дБ) гудки, предъявляемые один раз в 20 с во время быстрого сна в течение ночи, приводили к росту доли быстрого сна в экспериментальной и последующей ночи, а также увеличению эффективности сна. Та же стимуляция через 10 минут после окончания периода REM-сна, той же длительности, что и этот период, снижала эффективность сна из-за увеличения частоты и длительности пробуждений (Salin-Pascual et al., 1991). Звуковая стимуляция в быстром сне не только влияла непосредственно на него, но и улучшала запоминание азбуки Морзе (Guerrien et al., 1989).

Ритмическая аудиостимуляция может влиять и на характеристики сонных веретен. Во время дневного сна подавались импульсы белого шума, модулированные по амплитуде на частоте 14 Гц (частота веретен сна) или 40 Гц (частота, вызывающая выраженный ASSR). Реакция ASSR была выражена и во сне, хотя не настолько сильно, как в бодрствовании, и стимулы усиливали мощность сигнала ЭЭГ в диапазоне сонных веретен во время и после предъявления тона, особенно для 14 Гц (Lustenberger et al., 2018).

Существует многолетняя практика облегчения засыпания с помощью музыки (см. обзор De Niet et al., 2009), для этой цели выпускаются различные устройства светозвуковой стимуляции (Tang et al., 2016). Однако экспериментальные лабораторные исследования, направленные на разработку методов ускоре-

ния засыпания с помощью звука, весьма многочисленны. Вероятно, это связано с тем, что если электрофизиологическая картина дельта-сна является довольно консервативной и мало различается у отдельных индивидов, то ЭЭГ при засыпании весьма индивидуальна (Santamaria, Chiappa, 1987).

Помимо звуков, подаваемых синхронно в оба уха, в релаксационных и психотерапевтических программах часто используется эффект так называемых бинауральных биений (ББ). ББ — это субъективное ощущение, наблюдаемое в случае прослушивания через стереонаушники двух звуковых сигналов с немного отличающейся частотой, подаваемых отдельно в каждое ухо. Если одно ухо будет слышать тон с частотой 440 Гц, а другое — 434 Гц, то у человека появится ощущение слуховых биений с разностной частотой 6 Гц. Нейрофизиологические механизмы воздействия бинауральных биений на сон до сих пор мало изучены, но они способны вызывать ASSR, так же как и ритмический звуковой стимул, и порождать специфические для них изменения в функциональной связности ЭЭГ (Orozco Perez et al., 2020). Имеются данные о положительном их влиянии на качество сна и работоспособность после пробуждения у профессиональных спортсменов при воздействии ББ частотой 2–8 Гц в течение 8 нед (Abeln et al., 2014). Серия проведенных Шумовым и соавторами работ показала, что ББ на фоне розового шума действительно ускоряют процесс засыпания по сравнению с моноуральными биениями громкости звука или немодулированным розовым шумом (Shumov et al., 2017; 2021; Шумов, 2020). Кроме того, такие ББ усиливают активацию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что проявляется в изменении параметров variability сердечного ритма (Бакаева и др., 2021). Воздействие ББ с частотой 3 Гц во второй стадии ночного сна ускоряло наступление третьей стадии, увеличивало ее длительность и активность в дельта-диапазоне ЭЭГ (Jirakittayakorn, Wongsawat, 2018). Прослушивание только ББ бывает субъективно некомфортным, что может отрицательно сказаться на засыпании или желании применять этот метод. 6 Гц ББ вместе с так называемыми “триггерами ASMR”, например, шумом дождя или водопада, успокаивают и могут способствовать засыпанию. Исследование такой стимуляции показало эффективное усиление тета-активности ЭЭГ, ха-

ракторной для первой стадии сна, и улучшение субъективных оценок психологической стабильности (Lee et al., 2019). Термин ASMR, “autonomous sensory meridian response” – “автономная сенсорная меридианная реакция”, является устоявшимся неформальным названием приятного ощущения мурашек на коже головы и спине, которые возникают у некоторых людей в ответ на специфические стимулы различных модальностей, часто звуковые (Barratt, Davis, 2015).

Ряд работ опирается на возможность некоторой семантической обработки звуковых сигналов даже во время сна. Исследования показывают, что мозг реагирует на речь и в состоянии сна и отслеживает наличие субъективно важных стимулов в окружающей среде (Kouider et al., 2014; Blume et al., 2018). Например, работа 2020 г. использует идею активации когнитивных концептов, связанных со сном и релаксацией, для улучшения качества сна. Предъявление во время медленного сна слов, ассоциирующихся с расслаблением, по сравнению с нейтральными словами удлиняло период глубокого сна, усиливало МВА непосредственно после предъявления слов и улучшало субъективные оценки качества сна (Beck et al., 2021).

Адаптивные методы звуковой стимуляции

Как было показано, звуки могут использоваться для увеличения глубины сна, но всегда стоит проблема баланса между усилением медленноволновой активности и активацией всей коры мозга в целом, вызывающей пробуждение. Мозг наиболее чувствителен к внешним стимулам в определенные фазы медленных волн. Оптимальной была бы система, отслеживающая текущую электрическую активность мозга и подстраивающая стимуляцию под него.

Последнее десятилетие многие коллективы исследователей стали разрабатывать адаптивные системы с динамическим контролем стимуляции на основании сигнала ЭЭГ. Эти программы постоянно отслеживают, чтобы сон был достаточно глубоким (низкая мощность в альфа- и бета-диапазонах ЭЭГ), и при появлении дельта-волн подают стимулы с учетом необходимой фазы дельта-волны. Применяемые алгоритмы с сигналом по замкнутой петле “система стимуляции – мозг” были адаптированы из радиотехники (фазовая автоподстройка частоты – ФАПЧ), и

принцип их работы заключается в обнаружении колебаний определенной частоты в сигнале, отслеживании дальнейших изменений в нем и подстройке момента стимуляции к фазе волн. В случае аудиостимуляции во сне алгоритм обнаруживает позитивный пик дельта-волны, а стимул должен подаваться на ее восходящей фазе, когда открыто “окно” возбудимости соматосенсорной коры (Santostasi et al., 2016). Такое воздействие вызывает не только усиление дельта-волны, непосредственно идущей за стимулом, но вовлекаются и более быстрые ритмы тета-диапазона и веретена сна (Henaо et al., 2020). Есть и другие подходы, претендующие на большую точность и гибкость, моделирующие всю текущую осцилляторную активность ЭЭГ с помощью ряда синусоидальных функций (Talamini, Juan, 2020).

Хон-Вьет Нго и соавторы активно занимаются исследованиями влияния адаптивной звуковой стимуляции с ФАПЧ по ЭЭГ (closed-loop stimulation) на сон и когнитивные функции. В своей первой работе 2013 г., на основе которой строятся позднейшие парадигмы стимуляции, они показали усиление МВА, синхронизацию веретен сна и медленных волн и улучшение декларативной памяти при применении звуковой стимуляции в медленноволновом ночном сне парами щелчков розового шума, когда первый щелчок был синхронизирован с восходящим фронтом дельта-волны, а второй шел через 1.075 с и попадал на следующую волну. Пары стимулов, попадающие не в фазу с осцилляциями, наоборот, нарушали синхронизированную МВА (Ngo et al., 2013b). Что интересно, дальнейшее увеличение количества последовательно идущих в пачке стимулов не дало преимуществ: такой режим также вызывает появление “поездов” из нескольких последовательно идущих дельта-волн, улучшает запоминание слов, но значительных различий с парами щелчков нет. Это позволяет говорить, что возможности воздействия синхронизированными с ЭЭГ звуковыми стимулами ограничены эндогенными факторами, вероятно, рефрактерностью в таламо-кортикальной системе, и возникновение избыточной “раскачки” МВА маловероятно (Ngo et al., 2015).

Та же группа исследователей показала, что чувствительность к звуковой стимуляции с ФАПЧ меняется с возрастом. У более старшей возрастной группы (в среднем 56 лет)

стимуляция также вызывала усиление синхронизированной МВА и связанных с медленными волнами веретен сна, но эффект был менее выражен и имел другую временную динамику. Положительного же влияния на декларативную память в этой группе не наблюдалось (Schneider et al., 2020). Адаптивная звуковая стимуляция в ночном сне усиливала МВА и у детей, причем у здоровых она также улучшала консолидацию декларативной памяти, а у детей с синдромом гиперактивности с дефицитом внимания наблюдались улучшения в моторном обучении и рабочей памяти (Prehn-Kristensen et al., 2020).

Одиночные, а не парные стимулы, подаваемые на восходящий фронт дельта-волн, тоже усиливают МВА и веретена сна в глубоком сне и избирательно положительно влияют на запоминание пар слов, но не изображений, пар “лицо-имя” или моторное задание (Leminen et al., 2017).

Другая группа исследователей (Ong et al., 2016) показала расширенное влияние такого типа стимуляции на параметры ЭЭГ. При стимуляции пачками по пять тонов во время дневного сна наблюдалось увеличение амплитуды медленноволновой активности, тета-ритма и быстрых веретен сна (14–16 Гц), а также улучшение результатов в тесте на декларативную память. Стимуляция на восходящем фронте дельта-волн (Krugliakova et al., 2020) глобально усиливала дельта-, тета- и сигма-ритмы. Кроме того, локально изменялась связь дельта-сигма-ритмов, что может быть связано с реорганизацией процессов нейрональной пластичности.

Один из коллективов, разработавших подход с применением алгоритма с автоподстройкой частоты, показал возможность создания системы и программного обеспечения для подачи парных стимулов с ФАПЧ, предъявляемых в автоматически детектируемом медленноволновом сне (Santostasi et al., 2016). Они продемонстрировали улучшение МВА и активности веретен сна, а также декларативной памяти, в том числе и у пожилых испытуемых (Paralambros et al., 2017). Для пожилых испытуемых с умеренными амнестическими когнитивными нарушениями улучшение запоминания наблюдалось не у всех и было связано с усилением МВА (Paralambros et al., 2019).

При использовании адаптивной стимуляции крайне важно попадание стимула имен-

но на восходящую фазу медленных волн, иначе можно наблюдать даже негативные изменения. Звуковые стимулы, подаваемые на нисходящем фронте дельта-волны, не только уменьшали МВА, но и приводили к ухудшению моторного обучения, что в очередной раз подчеркивает тесную связь сна и процессов запоминания (Fattinger et al., 2017).

Не только МВА, но и веретена сна тесно связаны с процессами консолидации памяти, поэтому они тоже являются мишенью стимуляции. Предъявление розового шума после обнаружения веретен сна вызывало активацию в тета- и дельта-диапазоне и подавляло непосредственно активность веретен. Дальнейшее исследование показало улучшение моторного обучения при подобной стимуляции во время дневного сна, но только у испытуемых, не имевших шедших с задержкой за стимулом веретен сна (Choi et al., 2018; 2019), и заметного действия на декларативную память не наблюдалось (Ngo et al., 2019). Проводилась и стимуляция в быстром сне, где привязанное к появлению тета-ритма 1-секундное предъявление модулированного на 5 Гц шума приводило вначале к усилению, а затем торможению тета-ритма и усилению бета-ритма (Harrington et al., 2020).

Медленноволновой сон имеет важные физиологические функции, и потенциально стимуляция может оказывать эффект и на процессы за пределами центральной нервной системы. На это указывает способность адаптивной звуковой стимуляции усиливать характерные для медленноволнового сна гормональные изменения — снижение уровня кортизола и повышение альдостерона — а также снижать уровень В- и Т-лимфоцитов в крови (Besedovsky et al., 2017). Усиление МВА, снижение перепада уровня кортизола от вечера к утру, сокращение периодов симпатической активации и усиление парасимпатической активности во время стимуляции наблюдалось и в работе другого коллектива (Grimaldi et al., 2019). Воздействие на гормональном уровне подтверждается не всегда: еще одна группа не показала влияния ночной стимуляции на уровень кортизола, хромогранина А и альфа-амилазы по сравнению с контролем (Arnal et al., 2017). Медленноволновой сон тесно связан с регуляцией обмена глюкозы, но адаптивная стимуляция в первой половине ночи у здоровых мужчин не повлияла на уровень глюкозы в крови при пробуждении, параметры в глюкозном тесте с нагруз-

кой, потребление пищи и энергозатраты (Santiago et al., 2019).

На основе принципа звуковой стимуляции во время глубокого сна уже появились устройства стимуляции для потребительского рынка, работающие с применением адаптивных алгоритмов. Одно из них — Dreem (Dreem, Франция). Это устройство способно регистрировать ЭЭГ, частоту дыхания и сердцебиения и автоматически определять стадии сна со сравнимой с клинической полисомнографической системой точностью (Arnal et al., 2020). Система Dreem с помощью лобных и затылочных сухих электродов обнаруживает 3-ю стадию сна и подает парные звуковые стимулы на восходящей фазе двух последовательных дельта-волн, что приводит к усилению МВА. Эффект сохраняется минимум на протяжении 10 ночей непрерывного использования (Debellemanniere et al., 2018). Другое устройство — Philips SmartSleep Deep Sleep Headband, разработано компанией Philips и использует одноразовые электроды для подачи в глубоком сне гибридных звуковых стимулов — пачек из 5 стимулов с интервалом 1 с, первый из которых привязан к восходящему фронту дельта-волны. Устройство также усиливало МВА и активность веретен сна (Garcia-Molina et al., 2018; 2019).

Другие сенсорные воздействия

Температурное воздействие

Еще одним подходом к коррекции расстройств сна у человека являются температурные воздействия или направленные изменения температуры окружающей среды. Основу этого подхода составляют многочисленные экспериментальные данные и представления, согласно которым вечерний рост сонливости и наступление сна сопровождаются снижением температуры ядра тела и ростом температуры конечностей за счет увеличения кожного кровотока и повышенной теплоотдачи с поверхности кожи. Заметные отклонения температуры окружающей среды от комфортного уровня приводят к снижению качества сна (Rogers et al., 2007; Troynikov et al., 2018).

В соответствии с этими представлениями показано, что нагревание кожных покровов может служить входным сигналом для мозговых систем регуляции сна и индуцировать его наступление, а также усиливать медленно-волновой сон (Raumann et al., 2005; 2008). Показано также, что увеличение доли глубокого

сна может быть достигнуто путем постепенного уменьшения температуры тела за счет плавных изменений температуры окружающей среды (Togo et al., 2007). Поддержание комфортного микроклимата в спальне само по себе является фактором, положительно влияющим на глубину сна (Troynikov et al., 2018).

Вестибулярная стимуляция

Укачивание — одно из первых воздействий на засыпание и сон, которое человек испытывает в своей жизни. Этот метод объективно способствует снижению возбуждения не только у человека. Исследования на животных показали, что даже у дрозофил укачивание или вибрация вызывают сон и снижают активность, причем важную роль играет процесс габитуации (привыкания, habituation) (Öztürk-Çolak et al., 2020). У мышей укачивание улучшает засыпание и увеличивает количество медленного сна, и этот эффект опосредован реакцией вестибулярной системы на ускорение (Kompotis et al., 2019). Несмотря на эти исследования, точные механизмы расслабляющего эффекта укачивания еще не ясны, хотя, возможно, свою роль играет синхронизация таламо-кортикальных сетей с вестибулярными сигналами, как и для других ритмических сенсорных воздействий (Bayer et al., 2011; Perrault et al., 2019).

Вестибулярная стимуляция имеет длительную историю применения как терапевтический метод при целом ряде психиатрических и неврологических и других нарушений, чему посвящен обзор Граберра и соавт. (Grabherr et al., 2015). Несмотря на широкое применение укачивания в бытовой практике, научных исследований его воздействия на засыпание и сон относительно немного. Например, укачивание при засыпании и во время движений было комфортным для детей с нарушением сна, связанным с ритмическим движением (sleep-related rhythmic movement disorder), но однократное воздействие не влияло на их сон (van Sluijs et al., 2020a).

Положительное влияние покачивания на сон взрослых испытуемых было показано в нескольких исследованиях. Во время дневного сна покачивание на 0.25 Гц ускоряло засыпание и увеличивало долю второй стадии сна, усиливая количество веретен сна и МВА во второй половине сна (Bayer et al., 2011). Ускорение засыпания при укачивании на 0.24–0.3 Гц в

дневном сне показала и другая работа, хотя структура сна не изменялась (van Sluijs et al., 2020b). Укачивание в течение двух ночей приводило к сокращению времени засыпания и уменьшению доли второй стадии сна, не влияя на дневную сонливость (Woodward et al., 1990). Этот эффект наблюдается не всегда: в другой работе укачивание испытуемых без проблем со сном до ночного сна или в течение первых двух часов не повлияло на общую структуру сна, хотя во время укачивания и увеличилась доля второй стадии и веретен сна, и испытуемые предпочитали ночи с укачиванием (Omlin et al., 2018). Возможно, укачивание в течение всей ночи более эффективно, так как оно показало ускорение наступления глубокого сна, увеличение его глубины, усиление МВА и положительное влияние на запоминание (Perrault et al., 2019). С другой стороны, у пожилых испытуемых ночное укачивание по субъективно комфортной оси не улучшало сон или запоминание и только снизило дельта-активность ЭЭГ. Такое различие в эффектах может быть связано как с возрастным снижением вестибулярной чувствительности (стимуляция оказалась подпороговой), так и со спецификой движения кровати в разных исследованиях (van Sluijs et al., 2020c).

Разные типы укачивания могут быть неодинаково эффективны: в исследовании с 6 вариантами осей движения кровати субъективно предпочтительной для расслабления оказалась вертикальная ось, хотя авторы отмечают отсутствие изменений в ЭЭГ или ЭКГ при укачивании и большие индивидуальные различия предпочтений (Crivelli et al., 2016). Другая группа исследователей симулировала укачивающие движения матери и показала важность линейного (вдоль тела) компонента движения, а также определила оптимальные параметры такого укачивания для засыпания, включая частоту (0.234 Гц). Укачивание улучшало засыпание днем и было значимо лучше ароматерапии или других типов покачивания (Ashida et al., 2015; Shibagaki et al., 2017).

Не всегда для воздействия на вестибулярную систему человека применяют укачивание, возможна и непосредственная стимуляция вестибулярного нерва. Например, однократная транскраниальная электрическая стимуляция вестибулярного аппарата может способствовать засыпанию при сдвиге засыпания на более раннее время (модель бессон-

ницы) людям с низкой дневной сонливостью (Krystal et al., 2010). Положительный эффект подобной стимуляции при воздействии перед сном в течение 14 дней отмечен в другом исследовании, где наблюдалось улучшение по шкале тяжести бессонницы (Insomnia Severity Index) и субъективной оценке качества сна (Kumar Goothy, McKeown, 2021).

В целом можно сказать, что укачивание – безопасный, экологичный и достаточно эффективный метод расслабления и улучшения засыпания, хотя субъективный комфорт и реальное воздействие на сон могут быть и не связаны между собой, а также может потребоваться подбор параметров и длительности воздействия с учетом индивидуальных особенностей.

Фототерапия

Одним из популярных подходов воздействия на циркадианную систему является фототерапия (светолечение, bright light therapy) – физиотерапевтический способ коррекции и лечения эмоциональных и соматовегетативных расстройств и нарушений сна при сезонных расстройствах настроения и системных десинхронозах иной природы. Теоретическая модель, описывающая влияние света на состояние биологической ритмики, включает представление о переустановке синхронизации фазы биоритма внешним воздействием.

Для фототерапии применяются люминесцентные или светодиодные лампы, имитирующие спектр естественного дневного освещения. Системные циркадианные эффекты фототерапии включают регуляцию базальной температуры, концентрации мелатонина и увеличение спектральной мощности медленноволнового сна. В настоящее время практикуется назначение фототерапии и в утренние, и в вечерние часы, а также комбинированно – в утренние и вечерние часы (Пудиков, Дорохов, 2018). Ее эффективность обусловлена важностью освещения как сигнала для подстройки биологических часов, управляющих циркадианным ритмом (Путилов, 2021). Предъявляя пациентам яркий свет в строго определенное время суток, можно лечить определенные нарушения сна (van Maanen et al., 2016), а также корректировать нарушения сна, вызванные сменой часовых поясов (Roach, Sargent, 2019). У пожилых людей фототерапия может не только устранять расстройства сна, но и снижать неблагоприят-

ные поведенческие и когнитивные симптомы, обусловленные деменцией и депрессией (Gammack, 2008).

Наличие электрического освещения в сочетании с современным стилем жизни длительного нахождения в помещении глубоко изменило взаимодействие людей со светом. Воздействие света ночью подавляет выработку стимулирующего сон гормона мелатонина и вызывает нарушение циркадианного ритма, которое связано с целым рядом негативных последствий для здоровья, включая нарушение сна. Сильнее всего выработка мелатонина подавляется синим светом (West et al., 2011).

Одним из способов решения этого вопроса является подбор ламп для домашнего освещения, имеющих спектральные характеристики с минимумом коротковолнового синего света. Свет энергосберегающих и светодиодных ламп содержит гораздо больше бодрящих синих лучей, чем свет ламп накаливания. Но есть и современные светодиодные лампы с отсутствием или минимальным количеством синего света в своем спектре (Cain et al., 2020). Другой рекомендацией является не включать перед сном телевизор, компьютер и смартфон, так как в свете их экранов много синего света (Brunborg et al., 2011). Для фильтрации коротковолнового света, попадающего в глаза перед ночным сном, возможно использование очков с оранжевыми или янтарными линзами (Blue Blocker Glasses) (Ostrin et al., 2017; Shechter et al., 2020).

Электрокожная стимуляция

В работах Индурского и соавт. (Индурский и др., 2013; Гуляев и др., 2017) показано, что ритмическая электрокожная стимуляция ладони околопороговой интенсивности на частоте порядка 1 Гц во время медленноволновой стадии сна вызывала улучшение качества ночного сна. Для определения медленноволновой стадии сна использовался фазический компонент кожно-гальванической реакции (КГР), регистрируемой с ладони испытуемого. В настоящее время эта технология реализована в виде автономного носимого устройства "Соня" (производство "НЕЙРОКОМ", Россия), фиксируемого на ладони, которое позволяет в течение ночи проводить ритмическую электрокожную стимуляцию с частотой 1 Гц во время медленноволновой стадии сна, определяемой по показателям КГР. Клини-

ческое испытание этого устройства показало его положительное влияние на качество сна. Анализ соматосенсорных вызванных потенциалов на электрокожную стимуляцию при использовании этой технологии показал наличие пластических перестроек во время 3-й стадии сна (Дорохов и др., 2017), что можно трактовать как возможность участия процессов габитуации в улучшении качества сна при применении электрокожной ритмической стимуляции.

Аудиовизуальная стимуляция

Сенсорные стимулы разных модальностей достаточно легко можно сочетать в рамках одной методики, и наиболее реализуемой практически и изученной является комбинированная аудиовизуальная стимуляция (АВС), сочетающая ритмические вспышки света и звуковые стимулы. Исторические предпосылки ее разработки и ранние варианты реализации были освещены в обзоре Танга и соавт. (Tang et al., 2016). Сейчас существуют как адаптивные методы АВС, опирающиеся на сигнал ЭЭГ, так и неадаптивные подходы ритмической стимуляции, которые проще в применении и используются в потребительских устройствах. АВС исследуется как метод снижения уровня эмоционального стресса, оптимизации когнитивных функций и борьбы с бессонницей. АВС может способствовать расслаблению и наступлению сна, в том числе у пожилых пациентов, возможно, за счет эффектов вовлечения ритмов ЭЭГ (Tang et al., 2015; 2016). После наступления сна эффективность световой стимуляции падает: при сравнении адаптивной стимуляции импульсами красного света и звуковыми стимулами обнаружилось усиление МВА под действием звука, но не света. Комбинированная стимуляция не имела преимуществ перед звуковой (Danilenko et al., 2020).

Транскраниальная электрическая и магнитная стимуляция

Применение электрического тока для воздействия на сон имеет более чем вековую историю. Концепция электросна предлагалась уже в 1910-х годах (Robinovitch, 1914). Обычно в электросне использовался пульсирующий постоянный ток, а продолжительность воздействия составляла до 120 минут. Подробнее эту методику и ее развитие освещает обзор методов транскраниальной электрической

стимуляции (Guleyupoglu et al., 2013). С развитием технологий к электрической присоединилась транскраниальная магнитная стимуляция, и сейчас оба эти метода находятся в области пристального внимания.

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция постоянным или переменным током — это неинвазивные способы воздействия на возбудимость областей мозга, основанные на мощных импульсах магнитного поля или слабом электрическом токе через ткани мозга соответственно. В зависимости от параметров воздействия они позволяют как повысить, так и снизить активность нейронов. рТМС на низких частотах (<1 Гц) может подавлять работу нейронов, а на высоких (>5 Гц) — приводить к дополнительной активации (Lefaucheur et al., 2014). Анодная транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS) обычно приводит к повышению электрической активности нейронов, а катодная — к снижению (Lefaucheur et al., 2017). Эти методики могут непосредственно воздействовать на различные области коры и косвенно — на подкорковые структуры, что сделало их перспективными потенциальными методами терапии различных неврологических и нейропсихиатрических нарушений. Бессонница тоже рассматривается как мишень для модуляции уровней коркового возбуждения с помощью этих методик. Возможно, они могут представлять интерес и для других заболеваний, связанных с нарушением качества или глубины сна. Несмотря на эффективность этих методов в модуляции активности мозга, исследования их воздействия на сон остаются относительно немногочисленными по сравнению с другими клиническими направлениями, и пока что сложно говорить о стандартизации оптимальных протоколов воздействия (Romanella et al., 2020; Herrero Babiloni et al., 2021).

Транскраниальная электрическая стимуляция

В исследованиях влияния электрической стимуляции на сон обычно применяется постоянный ток низкой мощности (transcranial direct current stimulation, tDCS). Воздействия изменяющимся на низких, порядка единиц герц, частотах током тоже относят к tDCS или называют медленным осциллирующим tDCS (slow oscillating tDCS, sotDCS; transcranial oscillating DCS, toDCS). Исследования

влияния tDCS на засыпание и сон человека проводятся как на здоровых испытуемых (см. обзоры Annarumma et al., 2018; Gorgoni et al., 2020), так и с участием людей с различными неврологическими и нейропсихологическими нарушениями (см. обзор Herrero Babiloni et al., 2021). Для многих из этих групп показан схожий эффект: tDCS при определенных параметрах может влиять на сонливость и засыпание, а применяемая во время сна sotDCS усиливает МВА.

МВА во сне и процессы консолидации памяти тесно связаны между собой, поэтому неудивительно, что анодная tDCS лобных областей во сне влияет не только на электрическую активность мозга, но и на запоминание. Старение сопровождается нарушением системы консолидации памяти во сне, и tDCS — один из перспективных подходов улучшить ее функционирование. Посвященный этой теме обзор отмечает, что, несмотря на ограничения, этот подход является многообещающим для нефармакологического и неинвазивного воздействия на сон и память у пожилых людей, в том числе страдающих нейродегенеративными заболеваниями (Salfi et al., 2020). tDCS достаточно прост как метод для применения вне клиники и перспективен для более широкого распространения, хотя пока что остается открытым вопрос подбора оптимального времени и мощности воздействия.

Транскраниальная магнитная стимуляция

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) широко используется в исследованиях для изменения состояния возбудимости отдельных участков мозга. Магнитное поле, сфокусированное в небольшой области мозга, стимулирует или подавляет группы нейронов и может воздействовать и на соединенные с этими областями подкорковые и даже спинальные структуры. ТМС может подаваться в виде одиночных или парных импульсов, ритмической пульсации.

В сравнении с другими направлениями, исследований влияния ТМС на сон относительно немного. Эта методика при действии во сне способна усиливать МВА и иметь отложенные эффекты, например, усиливать МВА после стимуляции в бодрствовании. О перспективах ее применения у здоровых и страдающих различными нейропсихологическими нарушениями испытуемых говорится

в ряде обзоров (Cellini, Mednick, 2019; Romanel-la et al., 2020; Herrero Babiloni et al., 2021).

Существуют некоторые ограничения в применении ТМС. Стимуляция может вызывать головную боль и ощущение усталости, в редких случаях провоцирует эпилептические припадки. Но основным препятствием является сложность методики. Стимуляцию может проводить только обученный специалист, она требует большой точности воздействия и неподвижности головы, а магнитные катушки издадут громкие звуки во время работы (Malkani, Zee, 2020). Поэтому ТМС остается скорее исследовательской методикой или получит ограниченное клиническое применение.

Бесконтактная сверхслабая электромагнитная стимуляция

Исходя из эволюционных соображений, есть основания предполагать, что слабые естественные электромагнитные поля сверхнизкой частоты (ЭМП СНЧ) могут влиять на механизмы циркадианной регуляции сна. Ряд авторов высказывает гипотезу о том, что ритмические процессы в живых организмах с момента зарождения жизни на Земле определялись основным суточным ритмом, связанным с электромагнитной составляющей гелиогеофизических факторов (Пресман, 1968; Bliss, Neppner, 1976; Бреус, 2003).

Показано, что, наряду с освещенностью, периодические вариации слабых естественных ЭМП СНЧ также могут быть водителями биологических ритмов в широком диапазоне частот (Кудряшов, Рубин, 2014). Особым преимуществом естественных ЭМП СНЧ как синхронизирующего фактора, по сравнению с освещенностью, является их всепроникающий характер. Причем имеются данные, что влияния ЭМП СНЧ на циркадианную ритмику, так же как и изменения суточной освещенности, опосредуются эпифизом и участвуют в регуляции мелатонина (Кудряшов, Рубин, 2014).

Основным источником естественных ЭМП СНЧ являются процессы в околоземном пространстве: 1) в полости Земля-ионосфера (Шумановский резонанс на частотах 8, 14, 20 и 26 Гц) и 2) взаимодействие магнитосферы Земли с солнечным ветром (геомагнитные вариации в диапазоне 0.001–4 Гц).

Частоты Шумановского резонанса (8, 14, 20, 26 Гц) попадают в диапазон собственных

колебаний биотоков мозга: альфа-ритма (8–13 Гц) и бета-ритма (13–30 Гц) — и поэтому могут быть биологически значимыми. Это предположение в последнее время было подтверждено несколькими исследовательскими группами (Pobachenko et al., 2006; Saroka et al., 2016), которые показали количественную корреляцию вариаций глобальных геомагнитных полей в диапазоне Шумановского резонанса с локальными частотными изменениями ритмов ЭЭГ мозга.

Следует особо выделить в суточной вариации геомагнитного поля альфвеновские волны, которые меняются в пределах 0.5–3 Гц в зависимости от состояния ионосферы. Усиление альфвеновского резонансного явления происходит в ночные часы, днем амплитуда спектральных возрастных уменьшается до значений обычного шума. Высказано предположение (Хабарова, 2002), что сходство частот дельта-ритма сна (0.5–4 Гц) и альфвеновских волн (0.5–3 Гц) может быть эволюционно обусловлено тем, что интенсивность альфвеновского резонансного явления увеличивается после захода солнца в ночные часы. В связи с этим отметим интересный факт: частотные максимумы альфвеновского резонатора исчезают из спектра ионосферного электромагнитного шума не только днем, но и во время максимумов солнечной активности (Горелкин, 1999).

Биологические эффекты ЭМП СНЧ могут наблюдаться при очень низких значениях интенсивностей. В электромагнитной биологии “слабыми” обычно называют такие ЭМП СНЧ, величина которых сравнима со значениями геомагнитных вариаций (Zenchenko, Breus, 2021), что существенно ниже установленного в России предельно допустимого уровня (100 мкТл для жилых и офисных помещений). Средняя напряженность постоянного магнитного поля Земли составляет приблизительно 50 мкТл, а амплитуда его медленных вариаций может достигать 1 мкТл.

До последнего времени наличие магнитной чувствительности у человека было дискусионным. В 2019 г. в работе Wang et al. были получены результаты, которые можно считать первым экспериментальным доказательством наличия магниторецепции и у человека.

Доказательством необходимости естественных ЭМП СНЧ как важного экологического фактора является ухудшение самочув-

ствия и когнитивной деятельности у лиц, находящихся в экранированных сооружениях в гипомагнитных условиях с дефицитом естественных электромагнитных полей (Бинги, 2011).

Таким образом, суточная вариабельность в диапазоне геомагнитных возмущений и Шумановского резонанса, наряду с суточными изменениями освещенности, являются дополнительными синхронизирующими факторами и могут определять циркадианную ритмику, так как они оба связаны с наличием солнца днем и отсутствием его ночью.

На основании этих данных проводятся исследования нормализующего влияния искусственных слабых ЭМП СНЧ в диапазоне частот Шумановского резонанса и геомагнитных возмущений на циркадианные механизмы регуляции цикла сон-бодрствование (Ohayon et al., 2019).

В работе Pelka et al. (2001) в 4-недельном клиническом исследовании с импульсной терапией магнитным полем была исследована группа с бессонницей. Анализировались латентность сна (сколько времени требуется, чтобы заснуть), частота пробуждений ночью, сонливость после подъема, дневная сонливость, трудности с концентрацией внимания и дневные головные боли. У пациентов с активным лечением значения всех критериев были намного улучшены. Положительные эффекты СНЧ ЭМП на качество и архитектуру дневного сна показаны при экспозиции полей с интенсивностью менее 0.2 мкТл и частотой 1, 2 и 8 Гц (Dorokhov et al., 2019; 2020). Было разработано и работающее на этом принципе потребительское устройство — устанавливаемый у изголовья кубик для сна.

Альтернативная медицина и сон

Альтернативная медицина обычно определяется как совокупность методов оздоровления, профилактики, диагностики и лечения, основанных на опыте многих поколений людей. Когда методы альтернативной медицины используются совместно с общепринятыми, такую практику называют комплементарной медициной. Часто используют термин “Complementary and Alternative Medicine”, объединяющий комплементарные и альтернативные практики нетрадиционной медицины. Конец 20-го века ознаменовался увеличением интереса к методам восточного целительства и самооздоровления, которые направле-

ны на мобилизацию природных ресурсов организма. Широкое распространение методов народной медицины объясняется относительной простотой их применения, способностью дополнять или в некоторых случаях даже заменять медикаментозные и физиотерапевтические методы лечения. Этот подход долгое время был подвержен критике из-за сложности получения объективных доказательств эффективности этих методов. Однако в последнее время появился ряд серьезных исследований и обзоров, оценивающих эффективность альтернативной медицины. Рассмотрим данные о возможном использовании этих подходов для улучшения качества сна на примере трех наиболее часто используемых методов: глубокого дыхания, ароматерапии и рефлексотерапии (акупрессуры).

Медленное глубокое дыхание

Дыхание является одной из основных функций организма, человек без дыхания может прожить всего несколько минут. Дыхание — одна из немногих вегетативных функций, которая имеет произвольную регуляцию. Произвольный контроль глубокого дыхания является важнейшей составляющей древних восточных методик совершенствования тела и духа (Bertisch et al., 2012). Однако выявление механизмов, связывающих контроль медленного дыхания с его психофизиологическими эффектами, все еще находится в стадии обсуждения. В обзоре (Zaccaro et al., 2018) предлагается два возможных физиологических механизма: один связан с произвольной регуляцией вегетативной нервной системы (ВНС) — усиление парасимпатической активности, другой связан с ролью механорецепторов в своде носовой пазухи и в переводе медленного дыхания в модуляцию активности обонятельной луковицы, в свою очередь регулирующей активность кортикальных структур мозга.

Сон необходим для реализации сложных гомеостатических функций организма, регулируемых в значительной степени ВНС. При переходе от бодрствования ко сну частота дыхания замедляется и становится более регулярной по мере повышения парасимпатического тонуса. Большинство людей с расстройством ВНС страдают расстройством сна; короткая продолжительность сна и бессонница связаны со значительно более низкими уровнями парасимпатической активно-

сти и более высокими уровнями симпатической активности в разных состояниях: во время дневного отдыха, при переходе от сна к бодрствованию и во время ночного сна. С помощью практики медленного, глубокого дыхания это повышенное возбуждение можно снизить к моменту засыпания. Медленноволновый сон способствует усилению парасимпатического тонуса и снижает повышенный вегетативный тонус (Jerath et al., 2019).

Хотя глубокое дыхание и является наиболее часто используемой техникой релаксации при бессоннице, в немногих исследованиях эмпирически исследовалась связь между медленным дыханием и бессонницей (Vertisch et al., 2012). Частота дыхания 0.1 Гц сильнее всего повышает вариабельность сердечного ритма (ВСР), что обусловлено тем, что при дыхании 6 раз в минуту наблюдается максимум стимуляции блуждающего нерва в результате действия дыхательной аритмии сердца; в литературе такое дыхание называют резонансным (Rzeczinski et al., 2002; Steffen et al., 2017). Показатель ВСР широко используется для оценки функционального состояния ВНС, так называемого симпато-вагусного баланса и всего организма в целом. Считается, что ВСР является маркером здоровья и адаптации, и увеличение значений ВСР улучшает здоровье, настроение и адаптацию к стрессу. Цай и соавт. (Tsai et al., 2015) предположили, что вегетативная дисфункция может являться частью патологии бессонницы, и показали, что медленное дыхание с частотой 0.1 Гц может повышать тонус блуждающего нерва и соответственно активность парасимпатической системы, что приводит к улучшению качества сна: укорачивает латентность наступления сна и улучшает непрерывность ночного сна. Эффективность воздействия глубокого медленного дыхания с частотой 0.1 Гц на качество сна по показателям полисомнографии была также показана в работе (Kuula et al., 2020). Для домашней практики глубокого дыхания можно найти несколько программных приложений, одно из которых, Breathing App, было использовано в этой работе.

Негативным, но ярким примером связи дыхания со сном является нарушение дыхания во время сна — сонное апноэ, которое обычно вызывается расслаблением мышц дыхательных путей и периодическим спадением стенок глотки, что проявляется остановками дыхания во сне на фоне храпа. Эти

остановки продолжаются от 10 с до 2—3 мин и в тяжелых случаях повторяются сотни раз за ночь, из-за чего человек в общей сложности может не дышать до 3—4 ч. Такое выраженное кислородное голодание очень опасно, так как все органы, включая жизненно важные, страдают от недостатка кислорода. Сон оказывается полностью нарушен, гомеостатические процессы не могут протекать нормально, человек испытывает тяжелую дневную сонливость. Апноэ провоцирует и усугубляет течение многих заболеваний (Вейн и др. 2002). Для терапии сонного апноэ используют СИПАП-терапию (CPAP, Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях), что предотвращает спадения дыхательных путей во время сна, приводящие к эпизодам удушья. Это нормализует сон и самочувствие человека (McArdle et al., 1999; Nicolini et al., 2014).

Ароматерапия

Ароматерапия для нормализации сна использовалась во времена Авиценны, была популярна в Древнем Востоке и получила широкое распространение в наши дни. Ароматерапия — разновидность альтернативной медицины, метод лечения с применением натуральных эфирных масел, вводимых в организм через дыхательные пути, кожу и (или) слизистые оболочки. Воздействие, оказываемое на человека эфирными маслами, определяется двумя путями — рефлекторным и гуморальным: 1) прежде всего, влияние ароматических молекул связано с действием их на рецепторы обонятельной зоны носа, которые воспринимают запахи и мгновенно передают информацию в центральную нервную систему — обонятельный центр мозга, который является древнейшим отделом мозга; 2) второй механизм влияния эфирных масел — гуморальный, который при ароматерпии и ингаляции связан непосредственно с влиянием молекул эфирных масел на слизистую дыхательных путей, а при массаже с эфирными маслами богатая капиллярами структура кожи способствует легкому проникновению ароматических веществ. Существует два основных способа применения эфирных масел: путем вдыхания (аромалампы и ингаляции) и путем воздействия через кожу (ароматические ванны, компрессы, ароматический массаж). Эфирные масла оказывают непосредственное и разнообразное воздействие на цен-

тральную нервную систему. Одни масла успокаивают и расслабляют, другие тонизируют и возбуждают. Более полная информация о физиологических эффектах различных эфирных масел, механизмах и методологии терапевтического применения ароматерапии приведена в обзорах (Буренина, 2009; Шутова, 2013).

Ароматерапевты ведут прием в клиниках, имеют частные практики, даже страховые медицинские компании стали включать ароматерапевтическое лечение в список предоставляемых услуг. Простота и доступность ароматерапии в домашних условиях делают возможным ее применение для улучшения засыпания и качества сна. Эффективность ароматерапии при нарушениях сна показана многими рандомизированными исследованиями, которые проанализированы в ряде обзоров. В обзоре (Lillehei, Halcon, 2014) рассмотрены количественные исследования о влиянии вдыхаемых эфирных масел на сон, опубликованные в период с 1990 по 2012 г. Сделан вывод, что вдыхание паров эфирных масел может быть безопасной альтернативой фармацевтическим вмешательствам при легких и умеренных нарушениях сна. В самом новом обзоре (Cheong et al., 2021) также делается вывод, что использование ароматерапии может быть высокоэффективным средством для решения проблем со сном, включая количественные и качественные эффекты сна. Причем в ряде исследований показано, что влияние ароматерапии на такие факторы, как стресс, депрессия, тревога и усталость было даже более значительно, чем на сон. Также в этом обзоре были сделаны выводы, что вдыхание одного аромата более эффективно, чем вдыхание смешанного аромата нескольких эфирных масел. Среди методов одиночной ингаляции эффект от вдыхания лаванды был наибольшим по сравнению с другими эфирными маслами. Отмечено, что эффекты вдыхания аромата лаванды были сильнее у тех, кто испытывал более значительные нарушения сна, по сравнению с теми, кто жаловался на общие проблемы со сном. Также показано, что эффекты значительно возросли по мере увеличения числа сеансов ароматерапии.

Акупрессура – точечный массаж

Акупрессура – метод альтернативной медицины, похожий на акупунктуру, и опирается на опыт старинного китайского метода ле-

чения иглоукалыванием. При сеансах акупрессуры вместо введения игл к биологически активным точкам прикладывают физическое давление рукой, локтем или с помощью различных устройств. Количество рекомендуемых точек у разных авторов варьирует от 5 до 8 точек. При самостоятельном освоении метода акупрессуры локализация этих биологически активных точек вначале вызывает затруднения, но в процессе практического использования метода большинство людей учатся находить их довольно точно. Основное достоинство точечного массажа – это возможность его применения в любой обстановке и в любое время. В ряде обзоров (Yeung et al., 2012; Waits et al., 2018; Wu et al., 2018) приведены результаты, которые свидетельствуют, что точечный массаж является безопасным и эффективным методом для достижения более качественного сна.

Гигиена сна

Кроме конкретных физиологических воздействий на сон, существуют рекомендации по гигиене сна. Гигиена сна – это поведенческая и экологическая практика, разработанная в конце 1970-х годов как метод, помогающий людям с легкой и умеренной бессонницей. Рекомендации по гигиене сна включают формирование регулярного графика сна, осторожное использование дневного сна, отказ от физических или умственных упражнений перед сном, ограничение стрессорных раздражителей, ограничение световых воздействий перед сном, отказ от использования кровати для чего угодно, кроме сна и секса, избегание употребления алкоголя, никотина, кофеина и других стимуляторов за несколько часов до сна, а также рекомендации по созданию спокойной, удобной и затемненной окружающей обстановки для сна. Для диагностической оценки эффективности рекомендаций гигиены сна используют клиническое интервью, а также заполнение анкет для самоотчета и ведение дневников сна в течение 1–2 нед. Существуют on-line формы дневников сна с автоматическим формированием рекомендаций по улучшению сна. В последнее десятилетие гигиену сна перестали использовать в качестве монотерапии бессонницы, но очевидна ее потенциальная эффективность в области общественного здравоохранения, для пропаганды и формирования здоровых привычек сна (Irish et al., 2015).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы и возможности нефармакологической стимуляции сна

Различные типы и модальности стимуляции во время сна при правильном подборе параметров демонстрируют усиление медленноволновой активности и, в некоторых случаях, веретен сна. Улучшение консолидации декларативной памяти — наиболее вероятный положительный эффект в области когнитивного функционирования, хотя он показан далеко не для всех подходов и даже режимов воздействия. Что интересно, стимуляция обычно не оказывает заметного влияния на архитектуру сна в целом: распределение стадий сна обычно остается неизменным. Возможно, усиление МВА приводит к ослаблению давления сна, которое обычно отражается в большой доле медленноволнового сна.

В последние годы стали набирать популярность адаптивные подходы, в которых сигнал модифицируется в соответствии с текущей электрической активностью мозга. Это позволяет сосредоточить воздействие на наиболее чувствительных к нему периодах активности. Наиболее распространены адаптивные методы звуковой стимуляции, хотя теоретически они применимы и для многих других подходов, где потенциально могут повысить эффективность стимуляции.

Одним из наиболее перспективных методов сенсорного воздействия для целенаправленного усиления медленноволновой активности сна следует считать адаптивную звуковую стимуляцию. Вестибулярные, светозвуковые и ольфакторные, температурные стимулы достаточно экологичны, неинвазивны и могут рассматриваться как технологии улучшения засыпания и улучшения качества сна. Потенциально возможно создание комбинаций таких воздействий для создания наиболее комфортных условий для сна. В свою очередь, фототерапия и коррекция спектра и интенсивности освещения в разное время суток являются эффективным методом коррекции нарушений сна и затруднений смены режима, связанных с работой циркадианной системы.

Что касается методов транскраниальной стимуляции, то методы электрической стимуляции более пригодны для ночного применения, чем ТМС, а также могут быть связаны с меньшим физическим дискомфортом и

возбуждением. ТМС же скорее всего останется исследовательским методом с ограниченным клиническим применением. Транскраниальная стимуляция во время сна показала положительный эффект, чаще всего с использованием медленного осциллирующего анодального tDCS, хотя и не во всех работах.

В настоящее время уже существуют доступные потребителям устройства, проводящие ту или иную стимуляцию для улучшения засыпания и сна. Они не являются медицинским оборудованием и предназначены для здоровых людей, желающих стабилизировать и улучшить свой сон. Вопрос, будут ли эти методы стимуляции столь же эффективны в популяциях со сниженным уровнем МВА (по сравнению со здоровыми молодыми людьми), остается дискуссионным. Применение нефармакологической стимуляции для терапии нарушений сна представляет наибольший интерес, но пока находится на стадии отдельных клинических испытаний. Для улучшения качества сна можно рекомендовать освоение различных методов восточной медицины, подтвержденных последними исследованиями. Формирование здоровых привычек сна и применение правил гигиены сна являются эффективной профилактической мерой против возникновения нарушений сна.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ, проект № 20-113-50124.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бакаева З.В., Шумов Д.Е., Якунина Е.Б., Старшинов Ю.П., Свешников Д.С., Торшин В.И., Дорохов В.Б., Карпов В.И.* Влияние музыки с эффектом бинауральных биений на параметры сердечного ритма человека в процессе дневного сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021. 121. (4–2): 31–35.
- Бинги Б.Н.* Принципы электромагнитной биофизики. М.: Физматлит, 2011. 592 с.
- Бреус Т.К.* Влияние солнечной активности на биологические объекты. Диссертация на соискание степени доктора физ.-мат. наук. М. 2003. 275 с.
- Буренина И.А.* Основные методологические принципы применения ароматерапии в восстановительном лечении. Вестник современной клинической медицины. 2009. 2. (2): 47–50.
- Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г.* Синдром апноэ во сне. М.: Эйдос Медиа, 2002. 312 с.
- Горелкин А.Г.* Электрофизические свойства периферических тканей человека при геомагнит-

- ном экранировании. Электромагнитные поля и здоровье человека. В сб.: Электромагнитные поля и здоровье человека. М.: Изд-во РУДН, 1999. 31–32.
- Гуляев Ю.В., Бугаев А.С., Индурский П.А., Шахнарович В.М., Дементиев В.В. Улучшение качества ночного сна посредством подпороговой электрокожной стимуляции, синхронизированной с медленноволновыми фазами. Доклады Академии наук. 2017. (6): 770.
- Дорохов В.Б. Сомнология и безопасность профессиональной деятельности. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. 63. (1): 33–47.
- Дорохов В.Б., Украинцева Ю.В., Арсеньев Г.Н., Миронов А.Ю., Трапезников И.И., Ткаченко О.Н., Дементиев В.В. Габитуация соматосенсорных вызванных потенциалов при подпороговой ритмической (1 Гц) электрокожной стимуляции руки во время медленноволновой стадии дневного сна. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. 103. (5): 518–526.
- Индурский П.А., Маркелов В.В., Шахнарович В.М., Дорохов В.Б. Низкочастотная электрокожная стимуляция кисти руки во время медленноволновой стадии ночного сна: физиологические и терапевтические эффекты. Физиология человека. 2013. 39. (6): 91–105.
- Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. М.: “Бином. Лаборатория знаний”. 2011. 239 с.
- Кудряшов Ю.Б., Рубин А.Б. Радиационная биофизика: сверхнизкочастотные электромагнитные излучения. М.: Физматлит, 2014. 216 с.
- Полужтов М.Г. (ред.). Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медконгресс, 2016. 664 с.
- Пресман А.С. Электромагнитные поля и живая природа. М. Наука, 1968. 288 с.
- Пудиков И.В., Дорохов В.Б. Фототерапия. Краткое руководство по клинической сомнологии. Ред. Ковров Г.В. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 215–222.
- Путилов А.А. Камо грядеши, хронопсихология? Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. 71. (2): 244–269.
- Хабарова О.В. Биоэффективные частоты и их связь с собственными частотами живых организмов. Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2002. 5: 56–66.
- Шумов Д.Е. Влияние эффекта бинауральных биев на процесс засыпания. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. М. 2020. 132 с.
- Шутова С.В. Ароматерапия: физиологические эффекты и возможные механизмы (обзор литературы). Вестник российских университетов. Математика. 2013. 18. (4): 1.
- Abeln V., Kleinert J., Strüder H.K., Schneider S. Brain-wave entrainment for better sleep and post-sleep state of young elite soccer players – A pilot study. European Journal of Sport Science. 2014. 14. (5): 393–402.
- Achermann P., Borbely A.A. Low-frequency (< 1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. Neuroscience. 1997. 81. (1): 213–222.
- Annarumma L., D’Atri A., Alfonsi V., De Gennaro L. The efficacy of transcranial current stimulation techniques to modulate resting-state EEG, to affect vigilance and to promote sleepiness. Brain Sciences. 2018. 8. (7): 137.
- Arbon E.L., Knurowska M., Dijk D.-J. Randomised clinical trial of the effects of prolonged-release melatonin, temazepam and zolpidem on slow-wave activity during sleep in healthy people. Journal of Psychopharmacology. 2015. 29. (7): 764–776.
- Arnal P.J., El Kanbi K., Debellemanniere E., Pinaud C., Thorey V., Chambon S., Léger D., Galtier M., Chennaoui M. Auditory closed-loop stimulation to enhance sleep quality. Journal of Science and Medicine in Sport. 2017. 20: S95.
- Arnal P.J., Thorey V., Debellemanniere E., Ballard M.E., Bou Hernandez A., Guillot A., Jourde H., Harris M., Guillard M., Van Beers P., Chennaoui M., Sauvet F. The Dreem Headband compared to polysomnography for electroencephalographic signal acquisition and sleep staging. Sleep. 2020. 43. (11): 1–13.
- Ashida K., Morita Y., Ikeura R., Yokoyama K., Ding M., Mori Y. Effective rocking motion for inducing sleep in adults - Verification of effect of mothers embrace and rocking motion. Journal of Robotics, Networking and Artificial Life. 2015. 1. (4): 285.
- Barratt E.L., Davis N.J. Autonomous Sensory Meridian Response (ASMR): a flow-like mental state. PeerJ. 2015. 3. e851.
- Bayer L., Constantinescu I., Perrig S., Vienne J., Vidal P.-P., Mühlenthaler M., Schwartz S. Rocking synchronizes brain waves during a short nap. Current Biology. 2011. 21. (12): R461–R462.
- Beck J., Loretz E., Rasch B. Exposure to relaxing words during sleep promotes slow-wave sleep and subjective sleep quality. Sleep. 2021: 2020.12.16.423012.
- Bellesi M., Riedner B.A., Garcia-Molina G.N., Cirelli C., Tononi G. Enhancement of sleep slow waves: underlying mechanisms and practical consequences. Frontiers in Systems Neuroscience. 2014. 8. (October): 208.
- Bertisch S.M., Wells R.E., Smith M.T., McCarthy E.P. Use of relaxation techniques and complementary and alternative medicine by American adults with insomnia symptoms: results from a national survey. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2012. 8. (6): 681–691.
- Besedovsky L., Ngo H.-V.V., Dimitrov S., Gassenmaier C., Lehmann R., Born J. Auditory closed-loop stimulation of EEG slow oscillations strengthens sleep

- and signs of its immune-supportive function. *Nature Communications*. 2017. 8. (1): 1984.
- Bliss V.L., Heppner F.H. Circadian activity rhythm influenced by near zero magnetic field. *Nature*. 1976. 261. (5559): 411–412.
- Blume C., del Giudice R., Wislowska M., Heib D.P.J., Schabus M. Standing sentinel during human sleep: Continued evaluation of environmental stimuli in the absence of consciousness. *NeuroImage*. 2018. 178. 638–648.
- Borbély A.A., Daan S., Wirz-Justice A., Deboer T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of Sleep Research*. 2016. 25. (2): 131–143.
- Brunborg G.S., Mentzoni R.A., Molde H., Myrseth H., Skouverøe K.J.M., Bjorvatn B., Pallesen S. The relationship between media use in the bedroom, sleep habits and symptoms of insomnia. *Journal of Sleep Research*. 2011. 20. (4): 569–575.
- Cain S.W., McGlashan E.M., Vidafar P., Mustafavska J., Curran S.P.N., Wang X., Mohamed A., Kalavally V., Phillips A.J.K. Evening home lighting adversely impacts the circadian system and sleep. *Scientific Reports*. 2020. 10. (1): 19110.
- Van Cauter E., Spiegel K., Tasali E., Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Medicine*. 2008. 9: S23–S28.
- Cellini N., Mednick S.C. Stimulating the sleeping brain: Current approaches to modulating memory-related sleep physiology. *Journal of Neuroscience Methods*. 2019. 316: 125–136.
- Cheong M.J., Kim S., Kim J.S., Lee H., Lyu Y.S., Lee Y.R., Jeon B., Kang H.W. A systematic literature review and meta-analysis of the clinical effects of aroma inhalation therapy on sleep problems. *Medicine*. 2021. 100. (9): e24652.
- Choi J., Han S., Won K., Jun S.C. The neurophysiological effect of acoustic stimulation with real-time sleep spindle detection. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. 2018. 2018-July: 470–473.
- Choi J., Won K., Jun S.C. Acoustic stimulation following sleep spindle activity may enhance procedural memory consolidation during a nap. *IEEE Access*. 2019. 7: 56297–56307.
- Copinschi G., Leproult R., Spiegel K. The important role of sleep in metabolism. *How Gut and Brain Control Metabolism*. Basel: S. Karger AG, 2014. 59–72 pp.
- Crivelli F., Omlin X., Rauter G., von Zitzewitz J., Achermann P., Riener R. Somnomat: a novel actuated bed to investigate the effect of vestibular stimulation. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2016. 54. (6): 877–89.
- Dang-Vu T.T., Bonjean M., Schabus M., Boly M., Darsaud A., Desseilles M., Degueldre C., Baiteau E., Phillips C., Luxen A., Sejnowski T.J., Maquet P. Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011. 108. (37): 15438–43.
- Danilenko K.V., Kobelev E., Yarosh S.V., Khazankin G.R., Brack I.V., Miroshnikova P.V., Aftanas L.I. Effectiveness of visual vs. acoustic closed-loop stimulation on eeg power density during nrem sleep in humans. *Clocks & Sleep*. 2020. 2. (2): 172–181.
- Debellemaniere E., Chambon S., Pinaud C., Thorey V., Dehaene D., Léger D., Chennaoui M., Arnal P.J., Galtier M.N. Performance of an ambulatory dry-EEG device for auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations in the home environment. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2018. 12: 88.
- Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Frontiers in systems neuroscience*. 2014. 8: 46.
- Dorokhov V.B., Taranov A.I., Narbut A.M., Sakharov D.S., Gruzdeva S.S., Tkachenko O.N., Arsen'ev G.N., Blochin I.S., Putilov A.A. Effects of exposure to a weak extremely low frequency electromagnetic field on daytime sleep architecture and length. *Sleep Medicine Research*. 2019. 10. (2): 97–102.
- Dorokhov V.B., Taranov A.O., Sakharov D.S., Gruzdeva S.S., Tkachenko O.N., Arsenyev G.N., Ligun N.V., Sveshnikov D.S., Bakaeva Z.B., Dementienko V.V., Puchkova A.N. Effects of exposures to weak 2-Hz vs. 8-Hz electromagnetic fields on spectral characteristics of the electroencephalogram in afternoon nap. *Biological Rhythm Research*. 2020: 1–9.
- Fattinger S., de Beukelaar T.T., Ruddy K.L., Volk C., Heyse N.C., Herbst J.A., Hahnloser R.H.R., Wenderoth N., Huber R. Deep sleep maintains learning efficiency of the human brain. *Nature Communications*. 2017. 8. (1): 15405.
- Gammack J.K. Light therapy for insomnia in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2008. 24. (1): 139–149.
- Garcia-Molina G., Tsoneva T., Jasko J., Steele B., Aquino A., Baher K., Pastoor S., Pfundtner S., Ostrowski L., Miller B., Papas N., Riedner B., Tononi G., White D.P. Closed-loop system to enhance slow-wave activity. *Journal of Neural Engineering*. 2018. 15. (6): 066018.
- Garcia-Molina G., Tsoneva T., Neff A., Salazar J., Bresch E., Grossekathofer U., Pastoor S., Aquino A. Hybrid in-phase and continuous auditory stimulation significantly enhances slow wave activity during sleep. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. 2019: 4052–4055.
- Golrou A., Sheikhan A., Motie Nasrabadi A., Saebipour M.R. Enhancement of Sleep Quality and Stability Using Acoustic Stimulation During Slow Wave Sleep. *International Clinical Neuroscience Journal*. 2018. 5. (4): 126–134.
- Gorgoni M., D'Atri A., Scarpelli S., Ferrara M., De Gennaro L. The electroencephalographic features of the sleep onset process and their experi-

- mental manipulation with sleep deprivation and transcranial electrical stimulation protocols. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2020. 114: 25–37.
- Grabherr L., Macaуда G., Lenggenhager B.* The moving history of vestibular stimulation as a therapeutic intervention. *Multisensory Research*. 2015. 28. (5–6): 653–687.
- Grimaldi D., Papalambros N.A., Reid K.J., Abbott S.M., Malkani R.G., Gendy M., Iwanaszko M., Braun R.I., Sanchez D.J., Paller K.A., Zee P.C.* Strengthening sleep-autonomic interaction via acoustic enhancement of slow oscillations. *Sleep*. 2019. 42. (5): zsz036.
- Grimaldi D., Papalambros N.A., Zee P.C., Malkani R.G.* Neurostimulation techniques to enhance sleep and improve cognition in aging. *Neurobiology of disease*. 2020. 141: 104865.
- Guerrien A., Dujardin K., Mandal O., Sockeel P., Leconte P.* Enhancement of memory by auditory stimulation during postlearning REM sleep in humans. *Physiology and Behavior*. 1989. 45. (5): 947–950.
- Guleyupoglu B., Schestatsky P., Edwards D., Fregni F., Bikson M.* Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *Journal of Neuroscience Methods*. 2013. 219. (9): 297–311.
- Harrington M.O., Ashton J.E., Ngo H.-V. V., Cairney S.A.* Phase-locked auditory stimulation of theta oscillations during rapid eye movement sleep. *Sleep*. 2020: zsa227.
- Henao D., Navarrete M., Valderrama M., Le Van Quyen M.* Entrainment and synchronization of brain oscillations to auditory stimulations. *Neuroscience research*. 2020. 156: 271–278.
- Herrero Babiloni A., Bellemare A., Beetz G., Vinet S.A., Martel M.O., Lavigne G.J., De Beaumont L.* The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2021. 55: 101381.
- Hu B.* Functional organization of lemniscal and non-lemniscal auditory thalamus. *Experimental Brain Research*. 2003. 153 (4): 543–549.
- Irish L.A., Kline C.E., Gunn H.E., Buysse D.J., Hall M.H.* The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Medicine Review*. 2015. (22): 23–36.
- Jerath R., Beveridge C., Barnes V.A.* Self-regulation of breathing as an adjunctive treatment of insomnia. *Front Psychiatr*. 2019. 9: 780.
- Jirakittayakorn N., Wongsawat Y.* A novel insight of effects of a 3-hz binaural beat on sleep stages during sleep. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2018. 12: 387.
- Kompotis K., Hubbard J., Emmenegger Y., Perrault A., Mühlethaler M., Schwartz S., Bayer L., Franken P.* Rocking promotes sleep in mice through rhythmic stimulation of the vestibular system. *Current biology*. 2019. 29 (3): 392–401.e4.
- Kouider S., Andrillon T., Barbosa L.S., Goupil L., Bekinschtein T.A.* Inducing task-relevant responses to speech in the sleeping brain. *Current Biology*. 2014. 24. (18): 2208–2214.
- Krugliakova E., Volk C., Jaramillo V., Sousouri G., Huber R.* Changes in cross-frequency coupling following closed-loop auditory stimulation in non-rapid eye movement sleep. *Scientific reports*. 2020. 10 (1): 10628.
- Krystal A.D., Zammit G.K., Wyatt J.K., Quan S.F., Edinger J.D., White D.P., Chiacchierini R.P., Malhotra A.* The effect of vestibular stimulation in a four-hour sleep phase advance model of transient insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010. 06. (04): 315–321.
- Kumar Goothy S.S., McKeown J.* Modulation of sleep using electrical vestibular nerve stimulation prior to sleep onset: A pilot study. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021. 32. (2): 19–23.
- Kuula L., Halonen R., Kajanto K., Lipsanen J., Makkonen T., Peltonen M., Pesonen A.* The effects of presleep slow breathing and music listening on polysomnographic sleep measures – a pilot trial. *Scientific Reports*. 2020. 10. (1): 7427.
- Lee M., Song C.-B., Shin G.-H., Lee S.-W.* Possible effect of binaural beat combined with autonomous sensory meridian response for inducing sleep. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019. 13: 425.
- Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., Ayache S.S., Baeken C., Benninger D.H., Cantello R.M., Cincotta M., de Carvalho M., De Ridder D., Devanne H., Di Lazzaro V., Filipović S.R., Hummel F.C., Jääskeläinen S.K., Kimiskidis V.K., Koch G., Langguth B., Nyffeler T., Oliviero A., Padberg F., Poulet E., Rossi S., Rossini P.M., Rothwell J.C., Schönfeldt-Lecuona C., Siebner H.R., Slotema C.W., Stagg C.J., Valls-Sole J., Ziemann U., Paulus W., Garcia-Larrea L.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014. 125. (11): 2150–2206.
- Lefaucheur J.P., Antal A., Ayache S.S., Benninger D.H., Brunelin J., Cogiamanian F., Cotelli M., De Ridder D., Ferrucci R., Langguth B., Marangolo P., Mylius V., Nitsche M.A., Padberg F., Palm U., Poulet E., Priori A., Rossi S., Schecklmann M., Vanneste S., Ziemann U., Garcia-Larrea L., Paulus W.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*. 2017. 128. (1): 56–92.
- Leminen M.M., Virkkala J., Saure E., Paajanen T., Zee P.C., Santostasi G., Hublin C., Müller K., Porkka-Heiskanen T., Huotilainen M., Paunio T.* Enhanced Memory Consolidation Via Automatic Sound Stimulation During Non-REM Sleep. *Sleep*. 2017. 40. (3): zsx003.

- Lillehei A.S., Halcon L.L. A systematic review of the effect of inhaled essential oils on sleep. *J Altern Complement Med*. 2014. 20. (6): 441–51.
- Lustenberger C., Patel Y.A., Alagapan S., Page J.M., Price B., Boyle M.R., Fröhlich F. High-density EEG characterization of brain responses to auditory rhythmic stimuli during wakefulness and NREM sleep. *NeuroImage*. 2018. 169: 57–68.
- van Maanen A., Meijer A.M., van der Heijden K.B., Oort F.J. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2016. 29: 52–62.
- Malkani R.G., Zee P.C. Brain Stimulation for Improving Sleep and Memory. *Sleep Medicine Clinics*. 2020. 15. (1): 101–115.
- Marshall L., Cross N., Binder S., Dang-Vu T.T. Brain rhythms during sleep and memory consolidation: Neurobiological insights. *Physiology*. 2020. 35. (1): 4–15.
- McArdle N., Devereux G., Heidarnjad H., Engleman H.M., Mackay T.W., Douglas N.J. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999. 159. (4): 1108–1114.
- Ngo H.V.V., Claussen J.C., Born J., Mölle M. Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *Journal of Sleep Research*. 2013a. 22. (1): 22–31.
- Ngo H.-V. V., Martinetz T., Born J., Mölle M. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*. 2013b. 78. (3): 545–553.
- Ngo H.V.V., Miedema A., Faude I., Martinetz T., Mölle M., Born J. Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation—A self-limiting process. *Journal of Neuroscience*. 2015. 35. (17): 6630–6638.
- Ngo H.-V.V., Seibold M., Boche D.C., Mölle M., Born J. Insights on auditory closed-loop stimulation targeting sleep spindles in slow oscillation up-states. *Journal of Neuroscience Methods*. 2019. 316: 117–124.
- Nicolini A., Banfi P., Grecchi B., Lax A., Walterspacher S., Barlascini C., Robert D. Non-invasive ventilation in the treatment of sleep-related breathing disorders: A review and update. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2014. 20. (6): 324–335.
- De Niet G., Tiemens B., Lendemeijer B., Hutsche-maekers G. Music-assisted relaxation to improve sleep quality: Meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*. 2009. 65. (7): 1356–1364.
- Ohayon M.M., Stolz V., Freund F.T., Milesi C., Sullivan S.S. The potential for impact of man-made super low and extremely low frequency electromagnetic fields on sleep. *Sleep Medicine Reviews*. 2019. 47: 28–38.
- Omlin X., Crivelli F., Näf M., Heinicke L., Skorucak J., Malafeev A., Fernandez Guerrero A., Riener R., Achermann P. The Effect of a Slowly Rocking Bed on Sleep. *Scientific Reports*. 2018. 8. (1): 2156.
- Ong J.L., Lo J.C., Chee N.I.Y.N.Y.N., Santostasi G., Paller K.A., Zee P.C., Chee M.W.L.L. Effects of phase-locked acoustic stimulation during a nap on EEG spectra and declarative memory consolidation. *Sleep medicine*. 2016. 20: 88–97.
- Orozco Perez H.D., Dumas G., Lehmann A. Binaural beats through the auditory pathway: from brainstem to connectivity patterns. *eNeuro*. 2020. 7. (2): ENEURO.0232-19.2020.
- Ostrin L.A., Abbott K.S., Queener H.M. Attenuation of short wavelengths alters sleep and the ipRGC pupil response. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2017. 37. (4): 440–450.
- Öztürk-Çolak A., Inami S., Buchler J.R., McClanahan P.D., Cruz A., Fang-Yen C., Koh K. Sleep Induction by Mechanosensory Stimulation in *Drosophila*. *Cell reports*. 2020. 33. (9): 108462.
- Papalambros N.A., Santostasi G., Malkani R.G., Braun R., Weintraub S., Paller K.A., Zee P.C. Acoustic enhancement of sleep slow oscillations and concomitant memory improvement in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017. 11: 109.
- Papalambros N.A., Weintraub S., Chen T., Grimaldi D., Santostasi G., Paller K.A., Zee P.C., Malkani R.G. Acoustic enhancement of sleep slow oscillations in mild cognitive impairment. *Annals of clinical and translational neurology*. 2019. 6. (7): 1191–1201.
- Pelka R.B., Jaenicke C., Gruenwald J. Impulse magnetic-field therapy for insomnia: A double-blind, placebo-controlled study. *Advances in Therapy*. 2001. 18. (4): 174–180.
- Perrault A.A., Khani A., Quairiaux C., Kompotis K., Franken P., Muhlethaler M., Schwartz S., Bayer L. Whole-night continuous rocking entrains spontaneous neural oscillations with benefits for sleep and memory. *Current Biology*. 2019. 29. (3): 402–411.e3.
- Pobachenko S.V., Kolesnik A.G., Borodin A.S., Kalyuzhin V.V. The contingency of parameters of human encephalograms and Schumann resonance electromagnetic fields revealed in monitoring studies. *Biophysics*. 2006. 51. (3): 480–483.
- Prehn-Kristensen A., Ngo H.V.V., Lentfer L., Berghäuser J., Brandes L., Schulze L., Göder R., Mölle M., Baving L. Acoustic closed-loop stimulation during sleep improves consolidation of reward-related memory information in healthy children but not in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Sleep*. 2020. 43. (8): zsa017.
- Raymann R.J.E.M., Swaab D.F., Van Someren E.J.W. Cutaneous warming promotes sleep onset. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005. 288. (6): R1589–R1597.
- Raymann R.J.E.M., Swaab D.F., Van Someren E.J.W. Skin deep: enhanced sleep depth by cutaneous temperature manipulation. *Brain*. 2008. 131. (2): 500–513.

- Roach G.D., Sargent C. Interventions to minimize jet lag after westward and eastward flight. *Frontiers in Physiology*. 2019. 10: 927.
- Robinovitch L.G. Electrical analgesia, sleep and resuscitation. in *Anesthesia*. 1914. p. 478.
- Rogers N.L., Bowes J., Lushington K., Dawson D. Thermoregulatory changes around the time of sleep onset. *Physiology & Behavior*. 2007. 90. (4): 643–647.
- Romanella S.M., Roe D., Paciorek R., Cappon D., Ruffini G., Menardi A., Rossi A., Rossi S., Santarnecchi E. Sleep, noninvasive brain stimulation, and the aging brain: challenges and opportunities. *Ageing Research Reviews*. 2020. 61: 101067.
- Rzeczynski S., Janson N.B., Balanov A.G., McClintock P.V. Regions of cardiorespiratory synchronization in humans under paced respiration. *Physical Review E*. 2002. 66: 051909.
- Salfi F., D'Atri A., Tempesta D., De Gennaro L., Ferrara M. Boosting slow oscillations during sleep to improve memory function in elderly people: A review of the literature. *Brain Sciences*. 2020. 10. (5): 300.
- Salin-Pascual R.J., Granados-Fuentes D., de la Fuente J.R., Drucker-Colin R. Effects of auditory stimulation during rapid eye movement sleep in healthy volunteers and depressed patients. *Psychiatry Research*. 1991. 38. (3): 237–246.
- Santamaria J., Chiappa K.H. The EEG of drowsiness in normal adults. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1987. 4. (4): 327–382.
- Santiago J.C.P., Ngo H.-V., Jickeli C., Peter A., Hallschmid M. Intensifying sleep slow oscillations does not improve metabolic control in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*. 2019. 99. 1–7.
- Santostasi G., Malkani R., Riedner B., Bellesi M., Tononi G., Paller K.A., Zee P.C. Phase-locked loop for precisely timed acoustic stimulation during sleep. *Journal of neuroscience methods*. 2016. 259: 101–114.
- Saroka K.S., Vares D.E., Persinger M.A. Similar spectral power densities within the schumann resonance and a large population of quantitative electroencephalographic profiles: supportive evidence for Koenig and Pobachenko. *PLOS ONE*. 2016. 11. (1): e0146595.
- Schabus M., Dang-Vu T.T., Heib D.P.J., Boly M., Desseilles M., Vandewalle G., Schmidt C., Albouy G., Darsaud A., Gais S., Degueldre C., Balteau E., Phillips C., Luxen A., Maquet P. The fate of incoming stimuli during NREM sleep is determined by spindles and the phase of the slow oscillation. *Frontiers in Neurology*. 2012. 3: 40.
- Schade M.M., Mathew G.M., Roberts D.M., Gartenberg D., Buxton O.M. Enhancing Slow Oscillations and Increasing N3 Sleep Proportion with Supervised, Non-Phase-Locked Pink Noise and Other Non-Standard Auditory Stimulation During NREM Sleep. *Nature and science of sleep*. 2020. 12: 411–429.
- Schneider J., Lewis P.A., Koester D., Born J., Ngo H.-V.V. Susceptibility to auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations changes with age. *Sleep*. 2020. 43. (12): zsa111.
- Schroeck J.L., Ford J., Conway E.L., Kurtzhals K.E., Gee M.E., Vollmer K.A., Mergenhagen K.A. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clinical therapeutics*. 2016. 38. (11): 2340–2372.
- Shechter A., Quispe K.A., Mizhquiri Barbecho J.S., Slater C., Falzon L. Interventions to reduce short-wavelength (“blue”) light exposure at night and their effects on sleep: A systematic review and meta-analysis. *SLEEP Advances*. 2020. 1. (1): zpaa002.
- Shibagaki H., Ashida K., Morita Y., Ikeura R., Yokoyama K. Verifying the Sleep-Inducing Effect of a Mother’s Rocking Motion in Adults. *Journal of Robotics, Networking and Artificial Life*. 2017. 4. (2): 129.
- Shumov D.E., Arsen’ev G.N., Sveshnikov D.S., Dorokhov V.B. Comparative analysis of the effect of stimulation with a binaural beat and similar kinds of sounds on the falling asleep process: A brief note. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. 2017. 72. (1): 33–36.
- Shumov D.E., Yakovenko I.A., Dorokhov V.B., Sveshnikov D.S., Yakunina E.B., Bakaeva Z.V., Vinokurov A.V., Putilov A.A. Napping between scylla and charybdis of N1 and N3: latency to N2 in a brief afternoon nap can be reduced by binaural beating. *Biological Rhythm Research*. 2021. 52. (2): 227–236.
- van Sluijs R.M., Wilhelm E., Rondei Q.J., Jäger L., Gall M., Garn H., Achermann P., Jenni O.G., Riener R., Hill C.M. Sensory stimulation in the treatment of children with sleep-related rhythmic movement disorder: a feasibility and acceptability study. *Sleep Science and Practice*. 2020a. 4. (1): 13.
- van Sluijs R.M., Rondei Q.J., Schlupe D., Jäger L., Riener R., Achermann P., Wilhelm E. Effect of rocking movements on afternoon sleep. *Frontiers in Neurosciences*. 2020b. 13: 1446.
- van Sluijs R., Wilhelm E., Rondei Q., Omlin X., Crivelli F., Straumann D., Jäger L., Riener R., Achermann P. Gentle rocking movements during sleep in the elderly. *Journal of Sleep Research*. 2020c. 29. (6): e12989.
- Steffen P.R., Austin T., DeBarros A., Brown T. The impact of resonance frequency breathing on measures of heart rate variability, blood pressure, and mood. *Front Public Health*. 2017. 5: 222.
- Talamini L.M., Juan E. Sleep as a window to treat affective disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2020. 33: 99–108.
- Tang H.Y. (Jean), Vitiello M.V., Perlis M., Riegel B. Open-loop neurofeedback audiovisual stimulation: a pilot study of its potential for sleep induction in older adults. *Applied Psychophysiology Biofeedback*. 2015. 40. (3): 183–188.

- Tang H.Y. (Jean), Riegel B., McCurry S.M., Vitiello M.V.* Open-loop audio-visual stimulation (AVS): A useful tool for management of insomnia? *Applied Psychophysiology Biofeedback*. 2016. 41. (1): 39–46.
- Timofeev I., Chauvette S.* Neuronal activity during the sleep-wake cycle. *Handbook of Sleep Research*. Elsevier B.V., 2019. 3–17 pp.
- Togo F., Aizawa S., Arai J., Yoshikawa S., Ishiwata T., Shephard R.J., Aoyagi Y.* Influence on Human Sleep Patterns of Lowering and Delaying the Minimum Core Body Temperature by Slow Changes in the Thermal Environment. *Sleep*. 2007. 30. (6): 797–802.
- Troynikov O., Watson C.G., Nawaz N.* Sleep environments and sleep physiology: A review. *Journal of Thermal Biology*. 2018. 78: 192–203.
- Tsai H.J., Kuo T.B., Lee G.S., Yang C.C.* Efficacy of paced breathing for insomnia: Enhances vagal activity and improves sleep quality. *Psychophysiology* 2015. 52. (3): 388–396.
- Waits A., Tang Y.R., Cheng H.M., Tai C.J., Chien L.Y.* Acupressure effect on sleep quality: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Review*. 2018. (37): 24–34.
- Walker M.P., van Der Helm E.* Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychological bulletin*. 2009. 135. (5): 731.
- Wang C.X., Hilburn I.A., Wu D.-A., Mizuhara Y., Cousté 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.
- West K.E., Jablonski M.R., Warfield B., Cecil K.S., James M., Ayers M.A., Maida J., Bowen C., Sliney D.H., Rollag M.D., Hanifin J.P., Brainard G.C.* Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *J Appl Physiol*. 2011. 110. (3): 619–626.
- Woodward S., Tauber E.S., Spielmann A.J., Thorpy M.J.* Effects of otolithic vestibular stimulation on sleep. *Sleep*. 1990. 13. (6): 533–537.
- Wu D.J., Dong H.C., Tang T.N., Zhu S.F.* Acupressure for insomnia: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018. 97. (45): e13180.
- Yeung W.F., Chung K.F., Poon M.M., Ho F.Y., Zhang S.P., Zhang Z.J., Ziea E.T., Wong V.T.* Acupressure, reflexology, and auricular acupressure for insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *Sleep Medicine*. 2012. 13. (8): 971–84.
- Zaccaro A., Piarulli A., Laurino M., Garbella E., Menicucci D., Neri B., Gemignani A.* How breath-control can change your life: a systematic review on psycho-physiological correlates of slow breathing. *Frontiers in human neuroscience*. 2018. 12: 353.
- Zenchenko T.A., Breus T.K.* The possible effect of space weather factors on various physiological systems of the human organism. *Atmosphere*. 2021. 12. (3): 346.

NEUROTECHNOLOGIES OF NON-PHARMACOLOGICAL SLEEP DISORDERS THERAPY

V. B. Dorokhov^{a,#} and A. N. Puchkova^a

^aLaboratory of Sleep and Wakefulness Neurobiology, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

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

Sleep is necessary for maintaining normal homeostasis processes and memory consolidation, and the deep, or slow-wave, sleep phase plays a particularly important role. However, a large proportion of the population suffers from poor sleep quality, insomnia, and problems falling asleep. Pharmacological treatments for these problems are not always possible or justified, and in recent years we have seen an increased interest in non-pharmacological methods to influence sleepiness and sleep. This review covers different approaches to sleep quality improvement and falling asleep acceleration: sensory stimulation of different modalities, transcranial stimulation approaches, normalization of daily sleep-wake rhythms. The main possible mechanisms of their action are discussed in the article. In non-pharmacological therapy the effects of enhancing slow-wave brain activity in deep sleep and improving memory consolidation are most often found. The scope of applicability of different approaches is discussed: from exclusively research approaches to those applicable in clinical practice and in the form of consumer devices.

Keywords: sleep disorders, non-pharmacological therapy, sleep stimulation, acoustic stimulation, transcranial stimulation, slow waves

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.2

АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ STin2VNTR ГЕНА
ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА И ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ВНИМАНИЯ
ПРИ СТАРЕНИИ ЗАВИСЯТ ОТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СРЕДЫ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

© 2022 г. Н. В. Вольф^{1,*}, Е. Ю. Приводнова¹

¹Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирский государственный университет,
Новосибирск, Россия

*e-mail: volf@physiol.ru

Поступила в редакцию 03.11.2020 г.

После доработки 19.02.2021 г.

Принята к публикации 02.03.2021 г.

Известна широкая вариативность ментального старения, обусловленная усиливающимся с возрастом влиянием средовых и генетических факторов. Ранее нами установлено, что когнитивный тренинг, обусловленный высокой насыщенностью интеллектуальной среды профессиональной деятельности (ученые, НД, по сравнению с людьми, не связанными с профессиональной научной деятельностью, ННД), препятствует возрастному изменению ряда систем внимания при непатологическом старении. Что касается роли генетических факторов, то показано, что когнитивные способности и скорость их угасания в пожилом возрасте в значительной степени ассоциированы с полиморфизмами гена транспортера серотонина. Согласно гипотезе об усилении влияния генетических факторов на фоне снижения когнитивных резервов, целью настоящего исследования было сравнение эффектов полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина в отношении характеристик внимания у молодых (19–35 лет) и пожилых (старше 55) представителей групп НД ($n = 157$) и ННД ($n = 158$). Проанализированы показатели трех систем внимания (бдительности, ориентационного и исполнительного) в тесте ANT (Attentional network test) и полушарные характеристики моторного компонента ориентировочной реакции на новизну в зависимости от генотипов 10/10 (редкий аллель 9 был исключен из рассмотрения), 10/12 и 12/12 полиморфизма STin2VNTR. Обнаружено, что принадлежность к группе НД нивелирует возрастные и генетические различия. Генетические различия проявляются у пожилых испытуемых группы ННД и характеризуются большими значениями показателя бдительности, правополушарной ориентировочной реакции и снижением эффективности исполнительного внимания у лиц с генотипом 10/10 по сравнению с носителями аллеля 12. Полученные данные позволяют предположить, что пожилые испытуемые с генотипом 10/10 могут быть более чувствительны к действию внешних факторов, в частности, таких как ментальные тренировки.

Ключевые слова: старение, ментальный тренинг, бдительность, исполнительное и пространственное внимание, ориентировочная реакция, полиморфизм STin2VNTR гена транспортера серотонина

DOI: 10.31857/S0044467722010117

С увеличением продолжительности жизни особое значение приобретает проблема сохранения умственного потенциала при старении. Одной из важных составляющих, обеспечивающих сложные процессы когнитивной деятельности, является функция внимания. В настоящее время внимание рассматривается как комплексный процесс, включающий

субпроцессы, которые могут быть в разной степени подвержены возрастным изменениям (Jennings et al., 2004; Kaufman et al., 2016; Williams et al., 2016; McDonough et al., 2019; Wang, Guo, 2020).

Известна широкая вариативность ментального старения, обусловленная усиливающимся с возрастом влиянием генетических и

средовых факторов. Положительное влияние на эффективность стареющего мозга умственных тренировок позволяет предположить, что связанные со старением изменения когнитивных функций могут зависеть от интеллектуальной среды профессиональной деятельности (Разумникова, 2015; Pérez et al., 2014; Rogge et al., 2018; Wang, Guo, 2020). Наши предыдущие исследования, направленные на изучение влияния профессиональной деятельности, связанной с разной степенью мобилизации когнитивных ресурсов (сравнение ученых и людей, не связанных с профессиональной научной деятельностью), на эффективность когнитивных функций и, в частности, разных форм внимания при старении, подтвердили это предположение (Вольф и др., 2019; Volf, Privodnova, 2018).

Что касается роли генетических факторов, то показано, что когнитивные способности и скорость их угасания в пожилом возрасте в значительной степени ассоциированы с полиморфизмами гена транспортера серотонина (Payton et al., 2005). Транспортер серотонина (5-НТТ), осуществляющий обратный захват медиатора из синаптической щели, является одним из ключевых регуляторов функций серотонинергической системы мозга, которая модулирует развитие и пластические перестройки мозга на всем протяжении жизни (Sodhi, Sanders-Bush, 2004; Homberg et al., 2014; Brummelte et al., 2017). При изучении гена SLC6A4, кодирующего белок транспортера серотонина, первоначально был найден полиморфный участок 5-НТТLPR в промоторной области гена. Второй полиморфизм, STin2VNTR, выявлен позже и обусловлен изменением числа tandemных повторов во втором интроне с двумя частыми (10 и 12 повторов) и одним редким (9 повторов) аллелями. Этот полиморфизм выполняет роль аллель-зависимого усилителя экспрессии гена. Аллели получили названия по числу повторов. Аллель 12 является достоверно более сильным усилителем по сравнению с аллелем 10 (Fiskerstrand et al., 1999).

Влияние полиморфизмов гена 5-НТТ человека широко изучается в отношении регуляции аффективных состояний и расстройств. Однако при изучении ассоциации 5-НТТ с эффективностью когнитивных функций у здоровых испытуемых, в том числе и при непатологическом старении, изучался почти исключительно полиморфизм 5-НТТLPR (Пучкова, Дорохов, 2015; Borg et al., 2009;

Вольф и др., 2017; Imlach et al., 2017; Volf et al., 2015).

Настоящее исследование направлено на выявление ассоциаций полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина и эффективности процессов внимания у здоровых испытуемых молодого и пожилого возраста в зависимости от когнитивного тренинга, определяемого насыщенностью интеллектуальной среды профессиональной деятельности.

МЕТОДИКА

Испытуемые. В исследовании принимали участие молодые (19–35 лет, $n = 212$) и пожилые (старше 55 лет, $n = 115$) ученые (НД) и не связанные с научной деятельностью (ННД) испытуемые-правши. Все участники исследования учились или работали на момент его проведения. Это были студенты и сотрудники высших учебных заведений г. Новосибирска и научно-исследовательских институтов Сибирского отделения РАН, а также лица, привлеченные по объявлениям. Участники исследования имели нормальное или скорректированное до нормального зрение, не имели психических нарушений, травматических или иных поражений головного мозга. Не допускались лица с перенесенными инфарктами и диабетом. Все испытуемые дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом Института физиологии и фундаментальной медицины.

Тестирование внимания. Для определения характеристик различных форм внимания (бдительности, ориентации и исполнительного контроля) использовали ANT (Attention network test) (Fan et al., 2002). Целевой стимул представлял собой горизонтальную последовательность из 5 линий, центральная линия всегда была стрелкой, а фланговые стимулы могли быть представлены стрелками, сонаправленными центральной (конгруэнтные) или имеющими противоположное направление (неконгруэнтные). Испытуемый должен был идентифицировать направление центральной стрелки (вправо или влево) путем нажатия на соответствующую клавишу клавиатуры. Для дифференциации разных форм внимания в эксперименте были использованы предупреждающие сигналы. Каждому предъявлению стимула предшествовало предъявление центрального крестика фиксации взгляда

на 400–1600 мс, затем на 100 мс предъявлялся предупреждающий сигнал, за которым следовало предъявление целевого стимула. Эффективность различных систем внимания определяется на основании изменений времени реакций (ВР), вызываемых предъявлениемстораживающего (бдительность) или пространственных предупреждающих сигналов (подсказок), а также конгруэнтных и неконгруэнтных фланговых стимулов. Особенности предупреждающих сигналов и фланговых стимулов представлены на рис. 1.

Эффективность системы бдительности оценивали по результату вычитания среднего ВР на двойной предупреждающий сигнал из среднего ВР при отсутствии предупреждающего сигнала. Исполнительное внимание определялось на основе вычитания среднего ВР на конгруэнтные из среднего ВР на неконгруэнтные стимулы. Эффект ориентации вычислялся при вычитании среднего ВР при пространственном предупреждающем сигнале (указывающем на место предъявления целевого стимула) из среднего ВР при центральной предупреждающем сигнале. Вычисление ВР для всех ситуаций предъявления стимулов производилось на основе специально разработанной компьютерной программы (А.П. Суслов, авт. свид. 2012617379).

Для тестирования полушарных особенностей моторного компонента ориентировочной реакции использовали модифицированную “odd ball” задачу с латерализованным (справа или слева от центральной точки фиксации взгляда) предъявлением на экране монитора повторяющихся или новых объектов. Испытуемые должны были нажимать на клавиатуре клавишу, обозначенную “да”, при предъявлении кролика (по 15 предъявлений с каждой стороны) и клавишу, обозначенную “нет”, при предъявлении любого другого стимула, среди которых был повторяющийся стимул “яблоко” (по 15 предъявлений с каждой стороны) и неожиданные новые стимулы, каждый из которых предъявлялся только 1 раз (по 3 стимула с каждой стороны). Задание выполняли последовательно правой и левой рукой. Латерализованные показатели ориентировочной реакции определяли как разность средних значений времени реакции “нет” на новые и повторяющиеся стимулы отдельно для ситуаций предъявления стимула справа при реакции правой рукой (адресация информации левому полушарию) и слева

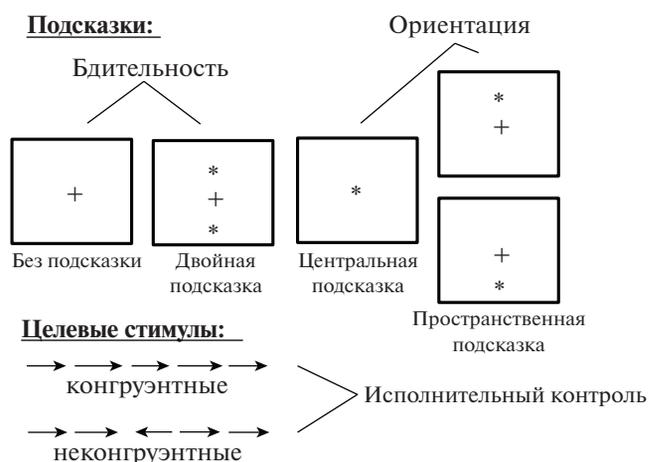


Рис. 1. Примеры предъявляемых подсказок и целевых стимулов в тесте различных систем внимания (Attention network test).

Fig. 1. Examples presented cues and target stimuli in the test of various attention systems (Attention network test).

при реакции левой рукой (адресация информации правому полушарию).

Определение генотипов полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина. Клетки для анализа ДНК получали из соскоба слизистой с внутренней поверхности щеки. ДНК выделяли солевым методом. Для этого клетки в течение двух часов лизировали при 50°C с помощью протеазы К. Белки осаждали насыщенным раствором NaCl (6М). Отбирали супернатант, затем ДНК осаждали с помощью 2 объемов 96%-го этанола, отмывали 70%-м этанолом, высушивали, растворяли в стерильной воде и хранили до использования при температуре –20°C. Генотипы 9/9, 9/10, 9/12, 10/10, 10/12 и 12/12 полиморфизма STin2VNTR определяли с помощью ПЦР-реакции со специфическими к данному полиморфизму праймерами 5'-GGTCAGTATCACAGGCTGCGAGTAG-3' и 5'-TGTTCCTAGTCTTACGCCAGTGAAG-3' (температура отжига 63°C). Последующее разделение и визуализация продуктов ПЦР осуществлялись методом электрофореза на 3%-м агарозном геле с окрашиванием бромистым этидием для визуализации. Учитывая редкую встречаемость аллеля 9 и отличие его эффекта в отношении влияния на экспрессию гена транспортера серотонина как от аллеля 10, так и 12, мы исключили из рассмотрения 12 испытуемых – носителей аллеля 9. Таким образом, генотипирование было све-

Таблица 1. Распределение генотипов, пол и возраст (среднее значение и ошибка) для рассматриваемых групп испытуемых. Сокращения: НД, научная деятельность; ННД, не связанная с наукой деятельность; м – мужчины; ж – женщины

Table 1. Distribution of genotypes, gender and age (mean and error) for the studied groups of subjects. Abbreviations: НД, scientific activity; ННД, unrelated to science activities; м – men; ж – women

Показатели	Испытуемые младшей возрастной группы		Испытуемые старшей возрастной группы	
	Характер профессиональной деятельности		Характер профессиональной деятельности	
	НД (107)	ННД (100)	НД (50)	ННД (58)
Возраст	21.77 ± 0.33	21.65 ± 0.30	65.52 ± 0.88	62.91 ± 0.79
Генотип				
10/10 (м/ж)	24(13/11)	19(10/9)	7(3/4)	7(4/3)
10/12 (м/ж)	41(13/28)	43(14/29)	20(12/8)	27(16/11)
12/12 (м/ж)	42(19/23)	38(14/24)	23(11/12)	24(9/15)

дено к 2-аллельному варианту с делением на группы 12/12, 12/10 и 10/10.

Статистическая обработка результатов.

Статистическую значимость различий психометрических показателей проводили с помощью дисперсионного анализа в программе STATISTICA 8. В качестве зависимых переменных рассматривали показатели разных систем внимания, независимых – факторы ГЕНОТИП, ВОЗРАСТ и ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. Для выявленных взаимодействий статистическая достоверность различий между отдельными показателями определялась с помощью post-hoc анализа по критерию Фишера. Учитывая, что в исследовании была сформулирована гипотеза об усилении генетических влияний при снижении когнитивного резерва, при сравнении межгрупповых различий поправки на множественные сравнения производили с учетом рассмотрения трех генотипов ($0.5/3 = 0.017$) для показателей теста ANT и с учетом дополнительного фактора “латеральность” ($0.5/6 = 0.008$) для показателей ориентировочной реакции. Показатели, достоверные с поправкой на множественные сравнения, выделены в тексте жирным шрифтом. При проведении корреляционного анализа использовали метод Пирсона. Соответствие соотношению Харди-Вайнберга определяли по критерию χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристики исследованной выборки представлены в табл. 1.

Распределение генотипов во всех четырех исследованных группах (НД младшей и старшей, ННД младшей и старшей) не отличалось от соотношения Харди-Вайнберга (все $p > 0.34$). Распределение частот генотипов для всей выборки также соответствовало соотношению Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 4.925$, $p = 0.389$). Частоты генотипов для разных групп приведены в табл. 1.

При анализе разных форм внимания рассматривали следующие факторы: ГЕНОТИП, ВОЗРАСТ и ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.

Для показателя **бдительности** выявлено значимое взаимодействие всех рассматриваемых факторов ($F(2, 303) = 3.99$, $p = 0.019$). Анализ этого взаимодействия показал, что у молодых испытуемых, относящихся к группам НД и ННД, не было различий между генотипами полиморфизма STin2VNTR (рис. 2). Однако среди пожилых в группе ННД носители генотипа 10/10 имели большие показатели бдительности по сравнению с 12/12 ($F(1.303) = 11.893$, $p = 0.001$ и 10/12 $F(1.303) = 13.185$, $p = 0.000$), а также с испытуемыми генотипа 10/10, относящимися к группам молодых ННД, молодых и пожилых НД.

Для показателя ориентационного **внимания** фактор ГЕНОТИП и его взаимодействия с другими факторами не были значимыми.

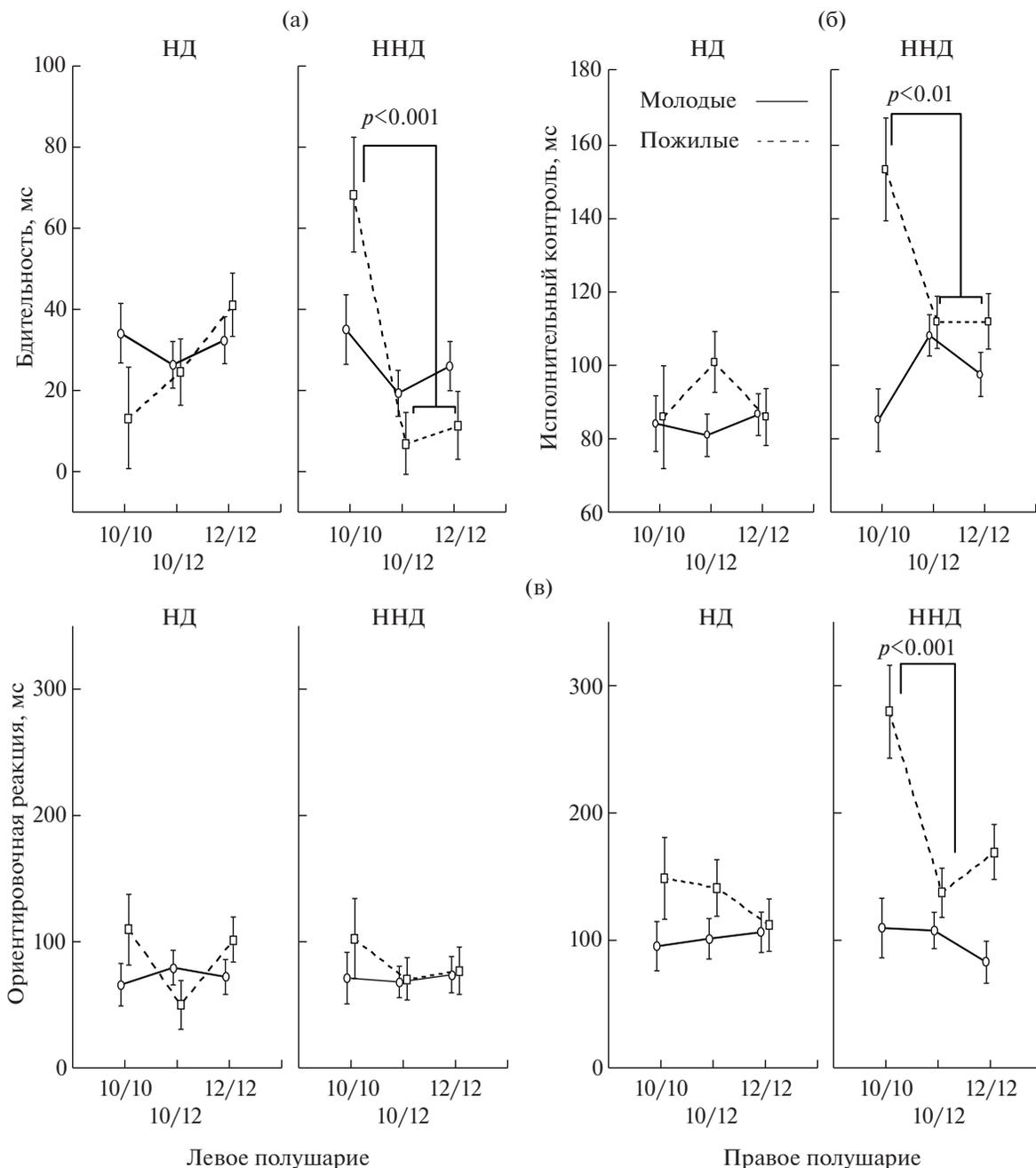


Рис. 2. Средние значения показателей бдительности (а), исполнительного контроля (б) и моторного компонента ориентировочной реакции (в) в зависимости от генотипов полиморфизма STin2VNTR у молодых и пожилых испытуемых, относящихся к группам ученых (НД) и людей, не связанных с профессиональной научной деятельностью (ННД). Вертикальные отрезки – ошибки среднего значения. Указаны различия между генотипами, достоверные с поправками на множественные сравнения.

Fig. 2. Group means for indicators of vigilance (а), executive control (б) and the motor component of the orienting response (в) depending on the genotypes of the STin2VNTR polymorphism in young and elderly subjects belonging to groups of scientists (НД) and people not associated with professional scientific activities (ННД). The bars denote errors of the group means. Indicated differences between genotypes are significant with corrections for multiple comparisons.

Для **исполнительного контроля** значимым было взаимодействие всех рассмотренных факторов ($F(2, 303) = 5.019, p = 0.007$). Гене-

тические различия выявлены только у представителей группы ННД, среди которых молодые носители генотипа 10/12 были менее

успешны по сравнению с 10/10 ($F(1.303) = 5.119$, $p = 0.024$). Однако это различие является недостоверным с учетом поправки на множественные сравнения. У пожилых представителей этой группы связанные с генотипом различия имели противоположный характер: наименее успешны были лица с генотипом 10/10 по сравнению с носителями аллеля 12 ($F(1.303) = 7.714$, $p = 0.006$; рис. 2).

При анализе ANOVA **ориентировочной реакции** был введен дополнительный фактор **ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ** (правое поле зрения и правая рука, левое поле зрения и левая рука). Выявлено статистически значимое взаимодействие **ГЕНОТИП** \times **ВОЗРАСТ** ($F(2.278) = 3.477$, $p = 0.043$). Только в старшей возрастной группе наблюдались генетические различия, обусловленные большей выраженностью ОР у носителей генотипа 10/10 по сравнению с носителями генотипа 10/12 ($F(2.278) = 7.529$, $p = 0.006$). Близким к достоверности было взаимодействие всех факторов ($F(2.278) = 3.004$, $p = 0.051$), из анализа которого установлено, что достоверные генетические различия выявляются только у пожилых представителей группы ННД и связаны с правым полушарием: правополушарная ОР у носителей генотипа 10/10 достоверно более выражена по сравнению с 12/12 ($F(2.278) = 11.343$, $p = 0.001$) и с 10/12 ($F(2.278) = 6.748$, $p = 0.010$).

Анализ корреляций между исследуемыми показателями выявил положительную корреляцию между бдительностью и временем селекции релевантной информации при предъявлении неконгруэнтных по сравнению с конгруэнтными стимулами у пожилых испытуемых группы ННД ($r = 0.375$, $p = 0.005$), при отсутствии таких связей у пожилых группы НД и молодых испытуемых.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании проведено изучение ассоциации между полиморфизмом STin2VNTR гена транспортера серотонина и показателями разных форм внимания у молодых и пожилых испытуемых в зависимости от интеллектуальной насыщенности среды их профессиональной деятельности (сравнение ученых и людей, не связанных с научной деятельностью). Впервые показано, что ассоциации полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина с показателями таких форм внимания, как бдительность, ис-

полнительный контроль, а также моторный компонент ориентировочной реакции, находятся под модулирующим влиянием факторов “возраст” и “насыщенность интеллектуальной среды профессиональной деятельности”. Принадлежность к группе НД нивелирует возрастные и генетические различия. Проведенные ранее исследования позволили предположить, что сохранению высокого уровня когнитивных способностей при непатологическом старении у ученых способствует как наличие когнитивного резерва, так и положительное влияние постоянного когнитивного тренинга, обусловленного спецификой профессиональной деятельности (Вольф и др., 2019). В настоящем исследовании показано, что в группе ННД особенности возрастных изменений когнитивных функций в большей степени зависят от генетических факторов. Эти результаты согласуются с гипотезой, в общем виде предполагающей, что генетические различия будут наиболее сильно влиять на эффективность когнитивных функций, когда при старении ресурсы мозга снижаются относительно оптимального уровня, характерного для молодых испытуемых (Lindenberger, et al., 2008; Papenberg et al., 2016).

Генетические различия, проявляющиеся у пожилых испытуемых в группе ННД, обусловлены отличием генотипа 10/10 от носителей аллеля 12. Полученные данные позволяют предположить, что испытуемые с генотипом 10/10 могут быть более чувствительны к действию внешних факторов, в частности, таких как ментальные тренировки.

При рассмотрении показателя бдительности у пожилых испытуемых, относящихся к группе ННД, обнаружено его достоверно большее значение у носителей генотипа 10/10 по сравнению с другими генотипами, а также с испытуемыми того же генотипа, относящимися к группам молодых ННД, молодых и пожилых НД. Наряду с повышением бдительности у пожилых носителей генотипа 10/10 группы ННД в нашем исследовании обнаружено также усиление ориентировочной реакции. Поддержание бдительности (Posner, Petersen, 1990), как и возникновение ориентировочной реакции (Zimmer, Demmel, 2000), связывают преимущественно с механизмами правого полушария мозга. В соответствии с этими данными обнаруженное в нашем исследовании усиление ориентировочной реакции при адресации девиантных стимулов

правому полушарию, а также однонаправленные изменения обоих показателей у пожилых носителей генотипа 10/10 в группе ННД (увеличение как бдительности, так и правополушарной ориентировочной реакции) позволяют предположить повышенную активацию у испытуемых рассматриваемой группы.

Помимо увеличения бдительности, у пожилых испытуемых группы ННД с генотипом 10/10 обнаружено ухудшение исполнительного внимания, определяемого по времени разрешения конфликта между направлением целевого и фланговых стимулов. Эти данные согласуются с ранее опубликованными результатами, показавшими более низкий порог интерференции в задаче Струпа у носителей аллеля 10 среди пациентов с депрессией (Sarosi et al., 2008).

Хотя изначально приводились данные в пользу независимости трех исследуемых в тесте ANT систем внимания (Fan et al., 2002), в последнее время появились аргументы в пользу возможности межсистемных взаимодействий (Weinbach, Henik, 2012; Zani, Proverbio, 2017).

Показано, что повышение бдительности ведет к тенденции глобальной обработки информации, что может затруднять выделение центральной стрелки среди фланговых стимулов и удлинять время разрешения конфликта в случае их некогруэнтности (Weinbach, Henik, 2012; Schneider, 2019).

Полученные нами результаты повышения бдительности и снижения эффективности исполнительного контроля у пожилых носителей генотипа 10/10 согласуются с этими данными.

В то же время при анализе влияния новизны стимула на скорость сенсомоторной реакции показано, что выраженность интерференционного влияния на поведение зависит от эффективности осуществляемого фронтальной корой нисходящего контроля, обеспечивающего разрешение конфликта между выполняемой моторной деятельностью и вниманием к irrelevantному дистрактору (deFockert et al., 2004). Таким образом, как усиление интерференции при возникновении ориентировочной реакции, так и увеличение времени разрешения конфликта в тесте ANT могут свидетельствовать о нарушении функции исполнительного контроля у

пожилых носителей генотипа 10/10, не являющихся учеными.

Полученные данные подтверждают, что, наряду с показанным во многих исследованиях участием серотонинергической системы в модуляции настроения и эмоциональных реакций (Wang, Pereira, 2016), серотонинергическая нейротрансмиссия вовлечена в регуляцию когнитивных функций.

Выявление функциональной значимости полиморфизма STin2 VNTR в отношении регуляции разных форм внимания задает направление для изучения его взаимодействия с другими функционально подтвержденными полиморфизмами в сигнальном пути серотонина (5-HT). В частности, в предыдущих исследованиях внимания, лежащего в основе способности к селекции целевых стимулов в условиях их интерференции с irrelevantными сигналами, показано, что специфические генотипы полиморфизмов 5-HTTLPR генов транспортера серотонина, триптофан гидроксилазы 2 (TPH2–703 G/T) и серотонинового рецептора (TR102C), ассоциированы с функцией исполнительного контроля (Engel et al., 2014; Özçetin et al., 2014; Isbell et al., 2016). Необходимо также отметить, что и в самом гене транспортера серотонина, кроме наиболее изучаемых полиморфизмов 5-HTTLPR и STin2VNTR, есть и другие полиморфизмы (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Нельзя исключить, что они могут оказаться эффективными в отношении регуляции когнитивных функций. Взаимодействием различных звеньев серотонинергической системы мозга, а также влиянием других нейромедиаторных систем, участвующих в процессах селекции информации, можно объяснить, в частности, тот факт, что в ряде исследований паттерн генетических различий, выявленных на фенотипическом уровне, отличается от паттерна связанной с генотипом экспрессии транспортера (Little et al., 1998; van Dyck et al., 2004; Neumeister et al., 2006). Выявленные генетические различия могут также зависеть от неравновесного сцепления между аллелями полиморфизмов 5-HTTLPR и STin2VNTR, обнаруженного в европейской популяции (Gelernter et al., 1999), а также влияния средовых факторов.

Проведенное исследование впервые показывает ассоциации между разными формами внимания и специфическими генотипами наименее изученного полиморфизма STin2VNTR

гена транспортера серотонина. Выявленные взаимодействия между возрастом, интенсивностью ментальной деятельности и генотипом STin2VNTR создают предпосылки для более широкого исследования роли генетических особенностей серотонинергической системы мозга в регуляции когнитивных способностей при старении и разработки индивидуализированных программ ментального тренинга.

ВЫВОДЫ

1. Ассоциации полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина с показателями таких форм внимания, как бдительность, исполнительный контроль и моторный компонент ориентировочной реакции, находятся под модулирующим влиянием факторов “возраст” и “насыщенность интеллектуальной среды профессиональной деятельности”.
2. Принадлежность к группе НД нивелирует возрастные и генетические различия.
3. Генетические различия проявляются у пожилых испытуемых группы ННД и характеризуются большими значениями показателя бдительности и правополушарной ориентировочной реакции и снижением эффективности исполнительного внимания у лиц с генотипом 10/10 по сравнению с носителями аллеля 12 и по сравнению с молодыми носителями генотипа 10/10.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № АААА-А16-116021010228-0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вольф Н.В., Базовкина Д.В., Куликов А. В.* 5-HTTLPR полиморфизм гена транспортера серотонина и интеллектуальная среда профессиональной деятельности как факторы, ассоциированные с изменениями памяти при старении. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2017. 67 (6): 744–754.
- Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Белоусова Л.В.* Значение интеллектуальной среды профессиональной деятельности для поддержания креативного потенциала при старении: особенности реорганизации связей с характеристиками внимания и интеллектом. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69 (1): 51–64.
- Пучкова А.Н., Дорохов В.Б.* Молекулярно-генетические исследования индивидуальных отличий и профессиональная деятельность Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2015. 65 (2): 188–202.
- Разумникова О.М.* Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов. Успехи физиологических наук. 2015. 46 (2): 3–16.
- Borg J., Henningsson S., Saijo T., Makoto I., Bah J., Westberg L., Lundberg J., Jovanovic H., Andrée B., Nordstrom A.L., Halldin C., Eriksson E., Farde L.* Serotonin Transporter Genotype is Associated with Cognitive Performance but not Regional 5-HT1A Receptor Binding in Humans. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009.12 (6): 783–792.
- Brummelte S., Mc Glanaghy E., Bonnin A., Oberlander T.F.* Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. Neuroscience. 2017. 342: 212–231.
- de Fockert J., Rees G., Frith C., Lavie N.* Neural Correlates of Attentional Capture in Visual Search. J. Cogn. Neurosci. 2004. 16 (5): 751–759.
- Enge S., Fleischhauer M., Lesch K., Reif A., Strobel A.* Variation in Key Genes of Serotonin and Norepinephrine Function Predicts Gamma-band Activity During Goal-directed Attention. Cereb. Cortex. 2014. 24 (5):1195–1205.
- Fan J., McCandliss B., Sommer T., Raz A., Posner M.* Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks. J. Cogn. Neurosci. 2002. 14: 340–347.
- Fiskerstrand C., Lovejoy E., Quinn J.* An Intronic Polymorphic Domain Often Associated with Susceptibility to Affective Disorders Has Allele Dependent Differential Enhancer Activity in Embryonic Stem Cells. FEBS Lett. 1999. 458 (2): 171–174.
- Gelernter J., Cubells J.F., Kidd J.R., Pakstis A.J., Kidd K.K.* Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. Am. J. Med. Genet. 1999. 88 (1): 61–66.
- Homberg J., Molteni R., Calabrese F., Riva M.* The Serotonin BDNF duo: Developmental Implications for the Vulnerability to Psychopathology. Neurosci. Biobehav. Rev. 2014. 43: 35–47.
- Imlach A.R., Ward D.D., Vickers J.C., Summers M.J., Felmingham K.L.* Association between the Serotonin Transporter Gene Polymorphism and Verbal Learning in Older Adults is Moderated by Gender. Transl. Psychiatry. 2017. 7 (6): e1144.
- Isbell E., Stevens C., Hampton Wray A., Bell T., Neville H.J.* 5-HTTLPR Polymorphism is Linked to Neural Mechanisms of Selective Attention in Preschoolers from Lower Socioeconomic Status Backgrounds. Dev Cogn Neurosci. 2016. 22: 36–47.

- Jennings J., Dagenbach D., Engle C., Funke L.* Age-related Changes and the Attention Network Task: An Examination of Alerting, Orienting, and Executive Function. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging, Neuropsychol. Cogn.* 2007.14: 353–369.
- Kaufman D.A., Sozda C.N., Dotson V.M., Perlstein W.M.* An Event-Related Potential Investigation of the Effects of Age on Alerting, Orienting, and Executive Function. *Front. Aging Neurosci.* 2016. 8: 99.
- Lindenberger U., Nagel I., Chicherio Ch., Li Sh.-Ch., Heekeren H., Bäckman L.* Age-related Decline in Brain Resources Modulates Genetic Effects on Cognitive Functioning. *Front. Neurosci.* 2008, 2 (2): 234–244.
- Little K.Y., McLaughlin D.P., Zhang L., Livermore C.S., Dalack G.W., McFinton P.R., DelProposto Z.S., Hill E., Cassin B.J., Watson S.J., Cook E.H.* Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. *Am. J. Psychiatry.* 1998. 155: 207–213.
- McDonough I.M., Wood M.M., Miller W.S. Jr.* A Review on the Trajectory of Attentional Mechanisms in Aging and the Alzheimer's Disease Continuum through the Attention Network Test. *Yale J. Biol. Med.* 2019. 92 (1):37–51.
- Neumeister A., Hu X.-Z., Luckenbaugh D.A., Schwarz M., Nugent A.C., Bonne O., Herscovitch P., Goldman D., Drevets W.C., Charney D.S.* Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on the behavioral and neural responses to tryptophan depletion in patients with major depression and controls. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. 63 (9): 978–986.
- Özçetin A., Poyraz B.Ç., Poyraz C.A., Bozhüyük E., Bolat N., Balcioglu İ., Özkiliç A.Ç., Genç Z.S., Cengiz M.* T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene in Turkish schizophrenia patients: Association with cognitive impairment and soft neurological signs. *Indian J Psychiatry.* 2014 56 (4): 359–364.
- Papenberg G., Lindenberger U., Backman L.* Aging-related magnification of genetic effects on cognitive and brain integrity. *Neurosci.* 2017. 342: 212–231.
- Payton A., Gibbons L., Davidson Y., Ollier W., Rabbitt P., Worthington J., Pickles A., Pendleton N., Horan M.* Influence of Serotonin Transporter Gene Polymorphisms on Cognitive Decline and Cognitive Abilities in a Nondemented Elderly Population. *Mol. Psychiatry.* 2005. 10 (12): 1133–1139.
- Pérez L., Padilla C., Parmentier F., Andrés P.* The Effects of Chronic Exercise on Attentional Networks. *PLoS One.* 2014. 9 (7): e101478.
- Posner M., Petersen S.* The Attention System of the Human Brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 1990. 13: 25–42.
- Rogge A.K., Röder B., Zech A., Hötting K.* Exercise-induced neuroplasticity: Balance training increases cortical thickness in visual and vestibular cortical regions. *Neuroimage.* 2018. 179: 471–479.
- Sarosi A., Gonda X., Balogh G., Domotor E., Szekely A., Hejjas K., Sasvari-Szekely M., Faludi G.* Association of the STin2 Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene with a Neurocognitive Endophenotype in Major Depressive Disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. 32 (7): 1667–1672.
- Schneider D.W.* Alertness and cognitive control: Is there a spatial attention constraint? *Atten. Percept. Psychophys.* 2019. 81 (1): 119–136.
- Sodhi M., Sanders-Bush E.* Serotonin and brain development. *Int. Rev. Neurobiol.* 2004. 59: 111–174.
- van Dyck C.H., Malison R.T., Staley J.K., Jacobsen L.K., Seibyl J.P., Laruelle M., Baldwin R.M., Innis R.B., Gelernter J.* Central serotonin transporter availability measured with [123I]beta-CIT SPECT in relation to serotonin transporter genotype. *Am. J. Psychiatry.* 2004. 161 (3): 525–531.
- Volf N., Privodnova E.* Brain enhancement in aged people through the cognitive training associated with scientific activity. *Int. J. Psychophysiol.* 2018. 131: S173.
- Volf N.V., Sinyakova N.A., Osipova L.P., Kulikov A.V., Belousova L.V.* Association between intelligence quotient and the 5HTTLPR polymorphism of human serotonin transporter coding gene. *Ann. Neurosci. Psychol.*, 2015. 2: 6.
- Wang B., Guo W.* Exercise mode and attentional networks in older adults: a cross-sectional study. *Peer J.* 2020. 8: e8364.
- Wang F., Pereira A.* Neuromodulation, Emotional Feelings and Affective Disorders. *Mens sana monographs*, 2016. 14 (1): 5–29.
- Weinbach N., Henik A.* The Relationship Between Alertness and Executive Control. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 2012. 38 (6): 1530–1540.
- Williams R., Biel A., Wegier P., Lapp L., Dyson B., Spaniol J.* Age Differences in the Attention Network Test: Evidence from Behavior and Event-related Potentials. *Brain Cogn.* 2016. 102: 65–79.
- Zani A., Proverbio A.M.* How voluntary orienting of attention and alerting modulate costs of conflict processing. *Sci. Rep.* 2017. 7: 46701.
- Zimmer H., Demmel R.* Habituation and laterality of orienting processes as reflected by slow negative waves. *Biol. Psychol.* 2000. 53 (2–3): 161–176.

ASSOCIATIONS BETWEEN THE ST_{in}2VNTR POLYMORPHISM OF THE SEROTONIN TRANSPORTER GENE AND THE CHARACTERISTICS OF ATTENTION DURING AGING DEPEND ON THE INTELLECTUAL ENVIRONMENT OF PROFESSIONAL ACTIVITIES

N. V. Volf^{a,#} and E. Y. Privodnova^a

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

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

A wide variability of mental aging is known to be the result of the increasing influence of environmental and genetic factors with age. Previously, we determined that cognitive training, due to the high saturation of the intellectual environment of professional activity (scientists, НД, compared with people not associated with professional scientific activity, ННД), prevents age-related changes in a number of attention systems during non-pathological aging. With regard to the role of genetic factors, it has been shown that cognitive abilities and the rate of their extinction in old age are largely associated with polymorphisms of the serotonin transporter gene. According to the hypothesis of an increase in the influence of genetic factors against the background of a decrease in cognitive reserves, the purpose of this study was to compare the effects of the ST_{in}2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene on attention characteristics in young (19–35 years old) and elderly (over 55) representatives of the ND ($n = 157$) and NND ($n = 158$) groups. The indicators of three systems of attention (vigilance, orientation, and executive) in the ANT (Attentional network test) test and hemispheric characteristics of the motor component of the orienting response to novelty were analyzed depending on the 10/10 (rare allele 9 was excluded from consideration), 10/12 and 12/12 genotypes of the ST_{in}2VNTR polymorphism. It was found that belonging to the НД group levels out age and genetic differences. Genetic differences were manifested in elderly subjects of the ННД group and were characterized by high values of the vigilance, right hemispheric orienting reaction and a decrease in the effectiveness of executive attention in individuals with the 10/10 genotype compared with carriers of the allele 12. The findings suggest that older subjects with the 10/10 genotype may be more sensitive to external factors, in particular, such as mental training.

Keywords: aging, mental training, vigilance, executive, spatial attention, orienting response, ST_{in}2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821

ПРЕДПОСЫЛКИ И ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВООБРАЖЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ И ИНТЕРФЕЙСА МОЗГ-КОМПЬЮТЕР В РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

© 2022 г. И. Р. Федотова¹, П. Д. Бобров^{1,2,*}

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

²Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

*e-mail: bobrov.pavel@ihna.ru

Поступила в редакцию 07.04.2021 г.

После доработки 27.05.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

В работе приводится анализ литературы, посвященной различным аспектам применения воображения движений и технологии “интерфейс мозг-компьютер” в реабилитации детей с диагнозом ДЦП. Дается описание компенсаторных механизмов восстановления двигательной функции при повреждении областей моторной сети мозга в раннем периоде жизни. Описываются способы объективного контроля способности детей к воображению движений, обоснование возможности тренировки воображения движений у детей с ДЦП, в частности, с применением ИМК, а также возможные факторы, затрудняющие реализацию ИМК у детей с ДЦП. Приводятся результаты клинических исследований эффективности ИМК в реабилитации при ДЦП. Несмотря на то что число работ в рассмотренной области достаточно ограничено, результаты рассмотренных исследований позволяют сделать вывод о том, что тренировка воображения движений с помощью ИМК потенциально применима в реабилитации детей с ДЦП и может быть достаточно эффективной.

Ключевые слова: интерфейс мозг-компьютер, нейропластичность, воображение движений, нейрореабилитация, детский церебральный паралич

DOI: 10.31857/S004446772201004X

ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) – это гетерогенная группа нарушений движения и осанки, связанных с непрогрессирующим повреждением головного мозга, которое произошло на ранних этапах развития ребенка (внутриутробный период и первые 2 года жизни). Европейская клиническая классификация ДЦП (SCPE, 2000) выделяет: 1) спастический паралич: односторонний (гемиплегия), двусторонний (диплегия, квадриплегия); 2) дискинетический; 3) атаксический (Айкарди и др., 2013).

Как правило, ДЦП сопровождается широким классом достаточно серьезных сенсорных нарушений, иногда может наблюдаться умственная отсталость, эпилепсия (Kuřak, Sobaniec, 2003; Kuřak, Sobaniec, 2004; Mutch et al., 1992), т.е. патология затрагивает не только двигательную систему. Хотя класси-

фикация ДЦП сфокусирована на моторных симптомах, это состояние часто сопровождается нарушением познавательной способности, внимания, социального поведения, психоневрологическими нарушениями (Fennell, Dikel, 2001; Odding et al., 2006; Straub, Obrzut, 2009), серьезными нарушениями восприятия собственного и чужого тела (Frassinetti et al., 2012).

Для того чтобы оценить степень и локализацию поражения, а также пластические изменения в мозге при реабилитации и восстановлении у детей с ДЦП, используются стандартные функциональные и структурные методы нейровизуализации. Функциональные методы используют анализ нейрофизиологических сигналов, регистрируемых при помощи электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитоэнцефалографии (МЭГ) или других показателей нейронной активности, таких

как изменение концентрации окисленного и неокисленного гемоглобина, регистрируемое при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) или спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне (БИКС). Пластичность может оцениваться также по изменениям в структурных МРТ-изображениях кортикальной мантии или волокон белого вещества при использовании диффузионной тензорной визуализации и трактографии (Reid et al., 2015). Для проверки состояния моторного выхода используется транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) (de Almeida Carvalho Duarte et al., 2017).

Помимо исследования пластических изменений в ходе восстановления двигательной функции, с практической точки зрения важно понять, какие методики восстановления движения могут быть эффективны в случае ДЦП. В последнее время появились работы, показывающие, что одной из таких методик может быть тренировка с использованием интерфейсов “мозг-компьютер” (ИМК) — систем, в основе которых лежит классификация регистрируемой активности мозга, что позволяет подкреплять активное решение различных когнитивных задач или воображение различных движений при помощи зрительной, слуховой, тактильной или проприоцептивной обратной связи.

Поэтому целью данной работы было обоснование возможности использования ИМК для восстановления двигательной функции у детей с ДЦП. Задачами работы были: описание возможных механизмов компенсации двигательных нарушений при ДЦП, оценка по литературным данным способности здоровых детей и детей с ДЦП к кинестетическому воображению движений, а также анализ работ, касающихся применения ИМК в реабилитации людей с диагнозом ДЦП.

НАРУШЕНИЯ И ИХ КОМПЕНСАЦИЯ ПРИ ДЦП

Разрушения, происшедшие в мозге на ранних этапах развития ребенка и приведшие к ДЦП, с течением времени могут частично компенсироваться.

Рассмотрим компенсаторные возможности на примере первичных моторных областей. При различных видах ДЦП часто наблюдается та или иная степень разрушения первичной моторной области и кортикально-спинальных проводящих путей как с одной

стороны, так иногда и с обеих сторон (de Almeida Carvalho Duarte et al., 2017). Подобные нарушения кортико-спинальной проводимости могут компенсироваться за счет прорастания аксонов. Так, в работе (Carr et al., 1993) было показано образование новых моторных путей на ранних этапах развития от неповрежденной ипсилатеральной моторной коры к паретичной руке в случае одностороннего пареза. Корко-спинномозговые аксоны с ипсилатеральной стороны при этом аномально разветвлялись и проецировались в гомологичные пулы двигательных нейронов с обеих сторон спинного мозга. Компенсаторное прорастание аксонов было продемонстрировано при различных видах ДЦП: гемиплегии (Carr et al., 1993; Wittenberg, 2009), спастической диплегии (Maegaki et al., 1999; Wittenberg, 2009), атетоидном двустороннем ДЦП (Maegaki et al., 1999).

Компенсация пораженного полушария может происходить как за счет формирования моторных проекций, ипсилатеральных по отношению к пораженной руке, так и смещения контралатерального моторного представительства пораженной руки, т.е. изменения топографии ее представительства (Basu et al., 2010; de Almeida Carvalho Duarte et al., 2017; Maegaki et al., 1999).

В зависимости от тяжести поражения, от того, является ли оно односторонним или двусторонним, от асимметрии двустороннего поражения, могут наблюдаться различные варианты таких компенсаций (de Almeida Carvalho Duarte et al., 2017; Staudt et al., 2002; Thickbroom et al., 2001). В результате пораженная рука может иметь как представительство в обоих полушариях, так и только в ипсилатеральном полушарии в случае серьезного повреждения контралатерального. При этом афферентная сенсорная проекция от пораженной руки была найдена только в пораженном полушарии (Thickbroom et al., 2001). Из-за этого, по всей видимости, может создаваться ситуация межполушарной диссоциации, что, в свою очередь, может быть также причиной двигательных расстройств ввиду нарушения сенсомоторной интеграции.

Что касается областей двигательной сети, отличных от первичных моторных, то в ряде работ была обнаружена большая активация некоторых из них при выполнении моторных задач у детей с ДЦП по сравнению со здоровыми детьми. Так, в работе (Shin et al., 2012) при помощи анализа степени синхронизации

и десинхронизации ритмов ЭЭГ на разных отведениях было показано, что выполнение и кинестетическое воображение движения вызывает повышенную активацию премоторной коры и дополнительной моторной области у детей с ДЦП по сравнению со здоровыми детьми. При этом увеличение тяжести ДЦП сопровождалось увеличением вовлеченности этих областей. В обзоре (de Almeida Carvalho Duarte et al., 2017) также отмечается стабильная активация указанных областей у детей с ДЦП во время выполнения как активных, так и пассивных движений поврежденной конечностью. Для взрослых людей, перенесших инсульт, считается, что повышенная активация этих областей говорит об их компенсаторной роли при нарушении нормальной работы двигательной сети (Rehme et al., 2012). Похоже, что это верно и в случае детей с ДЦП.

В случае, когда указанные области пострадали в результате поражения, имеются данные о компенсаторной активации сохранных гомологичных областей. Так, при помощи фМРТ и ТМС у детей с ДЦП наблюдалась активация премоторной коры, ипсилатеральной пораженной руке, при произвольном движении этой рукой (Staudt et al., 2002). Также, по данным фМРТ, у взрослых испытуемых с неонатальным параличом плечевого сплетения наблюдалась повышенная активация ипсилатеральной премоторной области по сравнению со здоровыми испытуемыми во время воображения сгибания пораженной руки (Anguelova et al., 2017). При этом в целом активность коры у этих пациентов была значительно выше по сравнению со здоровыми испытуемыми во время воображения сгибания руки, и она увеличивалась в зависимости от степени поражения и мышечной слабости. Кроме того, по данным ЭЭГ в задаче кинестетического воображения или совершения движений у детей с ДЦП наблюдалась более обширная активация коры по сравнению с фокальной активацией у здоровых детей (Shin et al., 2012).

Все эти данные хорошо согласуются с результатами исследований, в которых изучалась активация мозга во время выполнения и воображения движения у взрослых постинсультных больных с гемиплегией (Jang et al., 2005; Kimberley et al., 2006; Rehme et al., 2012).

Таким образом, выше описаны свидетельства различных компенсаций с целью восстановления утраченных функций у детей с

ДЦП, которые в общих чертах сходны с компенсаторными процессами, наблюдаемыми у пациентов после инсульта, с той, возможно, разницей, что при поражениях мозга в начале развития в случае ДЦП компенсаторные возможности шире. Можно предположить, что у детей с ДЦП при поражении различных областей коры, участвующих в двигательных задачах, по аналогии с первичной моторной областью возможна компенсация их утраченных функций за счет включения в работу гомологичных областей другого полушария, как это было показано в случае инсульта (Caria et al., 2011; Ono et al., 2015; Ramos-Murguialday et al., 2013). Тогда вовлечение полушария, ипсилатерального пораженной конечности, областей в нем, гомологичных пораженным контралатеральным областям, а также усиленное вовлечение сохранных областей моторной сети для выполнения двигательных задач — это общее в компенсаторных моментах в случае инсульта и ДЦП.

Одним из широко применяемых методов восстановления движения после инсульта является кинестетическое воображение движений (Мокиенко и др., 2013). Далее под воображением движения, если его тип не указан явно, подразумевается именно кинестетическое воображение. Обоснованием для попыток применения тренировки с воображением движений у людей с теми или иными повреждениями мозга, приведшими к двигательной недостаточности, является факт участия одних и тех же областей в организации движения при его выполнении и при кинестетическом воображении, за исключением лишь моторного выхода, который в последнем случае тормозится (Grezes, Decety, 2001; Hétu et al., 2013). Следовательно, можно пытаться восстановить активацию всей последовательности используемых в двигательных задачах областей без реального движения, что особенно актуально в случае, когда выполнение движения сильно затруднено или невозможно. Например, кинестетическое воображение применялось для восстановления двигательной функции у детей с нарушением координации движений (Wilson et al., 2016; Wilson et al., 2002), что позволяет предположить успешность применения его у детей и с другими двигательными нарушениями.

К настоящему моменту была показана клиническая эффективность тренировок воображения движений с использованием интерфейса “мозг-компьютер” при восстанов-

лении двигательной функции у постинсультных больных (Ang et al., 2015; Ang et al., 2011; Bai et al., 2020; Frolov et al., 2017b; Ono et al., 2014; Ramos-Murguialday et al., 2013; Кондур и др., 2018). Однако, как будет показано ниже, в случае детей с ДЦП применение подобной тренировки требует дополнительного учета ряда факторов по сравнению со здоровыми взрослыми, а также со взрослыми пациентами после инсульта. Вопросы, которые при этом встают в первую очередь, — это: в каком возрасте ребенок способен к кинестетическому воображению, насколько нарушена эта функция у детей с ДЦП и каковы возможные методические и технические сложности применения у них этого подхода.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВООБРАЖЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ДЦП

Распространенным методом проверки, способен ли человек воображать движение, является задача Парсонса Hand Laterality Judgment (HLJ) (Parsons, 1994). В этой задаче необходимо судить о латеральности предоставляемых изображений кистей рук как можно быстрее, определяя, изображена левая или правая рука. Другой распространенной парадигмой тестирования данной способности является задача ментальной хронометрии. В ней участник проинструктирован выполнить простое движение и после этого кинестетически представить выполнение того же самого движения с подачей сигнала об окончании воображения.

Как отмечается в обзоре (Spruijt et al., 2015), в ряде работ с использованием указанных методик было установлено, что дети с нормальным развитием в возрасте от 5 до 7 лет уже способны к воображению движений. Эта способность улучшается у детей с нормальным развитием в период от 5 до 12 лет (Caeyenberghs et al., 2009a; Caeyenberghs et al., 2009b; Funk et al., 2005; Molina et al., 2008). Авторы обзорного исследования (Spruijt et al., 2015) пришли к выводу, что тренировка с воображением движений является потенциально возможным методом детской реабилитации начиная с 5 лет, а с 10 лет этот метод можно применять более эффективно.

Подобные тренировки в таком возрасте как у здоровых детей, так и у детей с ДЦП должны проводиться в контексте, который имеет значение для ребенка. Кроме того,

продолжительность внимания у маленьких детей ограничена. По причине большей утомляемости, чем у взрослых, а также возможных проблем с рабочей памятью, особенно у детей с ДЦП (Jenks et al., 2009), необходимо применение коротких тренировочных сессий. Ребенок не должен быть перегружен инструкциями, как это имеет место у взрослых, желательно, чтобы обучение проводилось более скрыто, в игровой форме.

Трудности, которые испытывают дети с ДЦП при выполнении движений, не сводятся только к непосредственной сложности физического движения на последнем этапе работы мышц. Как отмечалось выше, ДЦП является следствием ранних повреждений мозга, при которых нарушения носят гораздо более широкий характер. В связи с этим в работе (Ferrari, 2019) были рассмотрены возможные источники ошибок у детей с ДЦП в задаче выполнения движения. Согласно этой работе, у ребенка с ДЦП могут быть выявлены как минимум шесть различных источников ошибок. Для эффективного реабилитационного вмешательства необходимо признать и оценить роль каждой из них. В статье представлена идеомоторная модель составляющих движения с тем, чтобы выявить, на каких этапах могут возникнуть сбои и ошибки, приводящие к дефициту движения у больных ДЦП.

У детей с ДЦП нарушения касаются практически всех составляющих идеомоторной модели. Нарушена мотивация, больные испытывают меньше удовольствия от перемещения, чем здоровые, нарушена способность к воображению движений (см. ниже), нарушены кортикальные механизмы планирования и осознания движения в целом, причем это касается и сохранной руки при одностороннем парезе. При ДЦП может нарушаться способность инициировать, направлять и завершать действие как с временной, так и с пространственной точек зрения. Субъект плохо умеет организовать действие, координировать относительные элементарные движения. Далее, при ДЦП существуют колоссальные изменения опорно-двигательного аппарата: костей, мышц, связок, присутствует диспропорция его частей. Если, условно, дать такой опорно-двигательный аппарат здоровому ребенку, то он не сможет с ним правильно выполнять движения. Существуют ошибки сравнения результата действия с ожиданием. У детей с ДЦП нарушена и сен-

сорная система восприятия результата движения: нарушены и проприорецепторы, и центральные механизмы. У них плохая интеграция между намерением движения и зрительной и проприоцептивной информацией, связанной с совершенным действием, и это может представлять собой важное функциональное расстройство. Авторы статьи еще раз подчеркнули, что ДЦП – системная патология, происходящая из поражения головного мозга.

Таким образом, источников двигательных ошибок у детей с ДЦП много, даже по сравнению с постинсультными больными. И тренировать в процессе реабилитации, по всей видимости, необходимо все системы, ответственные за движение, работа которых нарушена и приводит к ошибкам. Возможное нарушение кинестетического воображения движений у детей с ДЦП является лишь одним из перечисленных выше нарушений, над ликвидацией которого надо работать в процессе реабилитации таких детей.

НАРУШЕНИЕ СПОСОБНОСТИ К ВООБРАЖЕНИЮ ДВИЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ДЦП

Как отмечалось в предыдущем разделе, основными методами оценки способности к воображению движений являются задача НЛЖ и ментальная хронометрия. Предполагается, что в задаче НЛЖ участники мысленно вращают собственную руку, сопоставляя ее положение с увиденной картинкой. При этом время вращения должно увеличиваться для изображений рук, которые повернуты ладонями наружу, а не внутрь. Парсонс (Parsons, 1994) предположил, что длительное время реакции для повернутых наружу рук отражает биомеханические ограничения, возникающие при мысленном вращении собственной руки в соответствии с предъявленным изображением руки. Если время вращения действительно увеличивается, то считается, что пациенты совершают кинестетическую ментальную ротацию собственной руки для решения задачи НЛЖ (Daprati et al., 2010; Shenton et al., 2004). Напротив, отсутствие различия во времени вращения для двух различных положений рук указывает на то, что участники не используют стратегию воображения движения для решения задачи о латеральности кисти (Steenbergen et al., 2013).

Часто при тестировании с помощью НЛЖ участнику не даются конкретные инструкции о способе решения задачи, конкретные команды представлять движение своей руки (Spruijt et al., 2015), поэтому в данном случае говорят о *неявном* воображении движений.

Однако исследования (Lust et al., 2016; Spruijt et al., 2013) показали, что неявные задачи, такие как НЛЖ, все же не являются абсолютно подходящими для оценки способности к воображению движения у пациентов с ДЦП, поскольку пациенты могут использовать альтернативные стратегии, например, визуальную, т.е. вращение руки, воображаемое с точки зрения третьего лица, или применять абстрактное правило для вынесения суждения о латеральности.

Задачу кинестетического воображения для пациентов можно сделать явной при помощи ментальной хронометрии. В ней участники проинструктированы выполнить простое движение и после этого кинестетически представить, что они выполняют то же самое движение. Высокое соответствие между продолжительностью фактического и воображаемого движения, окончание которого сигнализируется самим участником исследования, принимается как свидетельство способности испытуемых к кинестетическому воображению движения (Choudhury et al., 2007; Decety, Jeannerod, 1995). В этой задаче тестируется другой тип воображения движения, а именно *явное*. Исследования, использующие задачу ментальной хронометрии, показали, что способность здоровых детей к явному воображению движений постепенно улучшается, по крайней мере, до 12 лет, о чем свидетельствуют увеличение с возрастом временной конгруэнтности и соблюдение закона Фитца (Caeyenberghs et al., 2009a; Crognier et al., 2013).

В работе (Errante et al., 2019) при использовании задачи ментальной хронометрии было показано, что способность к явному воображению движений у детей с односторонним ДЦП сохранена, о чем свидетельствовала корреляция между продолжительностью фактических и воображаемых движений. Правда, как отмечалось в работе, не все дети с ДЦП продемонстрировали такую хорошую взаимосвязь.

По данным (Lust et al., 2016) дети с односторонним ДЦП демонстрируют затруднения в задачах, которые связаны с использованием неявного воображения движений, в то

время как способность к явному воображению у них сохранена (оценено с помощью Praxis Imagery Questionnaire, PIQ). Это согласуется результатами исследований, говорящими, что у детей с ДЦП существуют затруднения при решении задачи HLJ (Steenbergen et al., 2013) и что при решении этой задачи они совершают больше ошибок, чем нормально развивающиеся дети (Souto et al., 2020).

В работе (van Elk et al., 2010) наблюдалось более медленное выполнение задачи HLJ пациентами с гемиплегией по сравнению со здоровыми испытуемыми и при этом с худшими результатами для поврежденной руки. Это сопровождалось снижением негативности, связанной с мысленным вращением (rotation-related negativity, RRN) в париетальных областях, которая была еще и отсрочена у участников с ДЦП по сравнению с участниками контроля. При этом участники с относительно легкими нарушениями показали более выраженный RRN во время вращения, чем участники с более серьезными нарушениями. Считается, что уменьшение амплитуды и увеличение латентности RPN является еще одним свидетельством нарушения механизмов неявного воображения движений у больных с ДЦП.

В обзоре (Di Rienzo et al., 2014) было исследовано влияние нескольких форм повреждения головного мозга на количественные оценки способности к воображению движений. Авторы сделали вывод, что нарушение схемы тела в первую очередь влияет на неявное воображение. Тогда наблюдаемая в работах картина его дефицита может быть истолкована как проблема схемы тела, а не нарушения способности к кинестетическому воображению движения (Di Rienzo et al., 2014).

Результаты (Jongsma et al., 2016) подтверждают, что у детей при одностороннем церебральном параличе неявное воображение движений было нарушено для пораженной руки, в то время как для непораженной сохранялось.

Что касается явного воображения, то, в отличие от работ, приведенных выше, в работе (Iosa et al., 2014) было показано его нарушение у детей с ДЦП. Было обнаружено, что у них существенно страдает кинестетическое воображение ходьбы в задаче ментальной хронометрии.

Изложенные выше данные относительно способности детей с ДЦП к воображению движений касаются одностороннего поражения мозга. Много меньше исследований было относительно этой способности у детей с диплегией. В работе (Butti et al., 2019) продемонстрирована хоть и ухудшенная, но возможность визуального и кинестетического воображения движения у детей со спастической диплегией. По данным (Molina et al., 2015) участники с гемиплегией или диплегией могут использовать явное воображение, когда их просят представить ходьбу к цели, расположенной на небольшом расстоянии. И эта способность ухудшается по сравнению со способностью, наблюдаемой у здоровых участников, когда расстояние увеличивается. В работе (Lust et al., 2016) были получены аналогичные результаты об относительно сохранной способности к воображению движений у детей со спастической диплегией.

Таким образом, из приведенных работ можно сделать вывод, что дети с ДЦП в принципе способны воображать движения, хотя и в меньшей степени по сравнению со здоровыми детьми. Результаты согласуются с мнением Craje' и соавт. (Craje et al., 2010b) о том, что эта способность не является феноменом "все или ничего". Явное воображение при этом у них страдает меньше, чем неявное. При воображении движения более поврежденной руки дети с ДЦП сталкиваются с большими трудностями, чем для менее поврежденной, по крайней мере для задачи HLJ, возможно, по причине большего нарушения представления о пораженной части тела. То, что способность к воображению движений у детей с ДЦП частично нарушена, проявляется и в исследованиях по планированию движения (Steenbergen, Gordon, 2006; Steenbergen et al., 2013). В этих работах обнаружено, что при выполнении движения захвата и поворота объекта на заданный угол дети с ДЦП, в отличие от нормально развивающихся детей, не всегда правильно выбирают первоначальный тип захвата, чтобы предотвратить неудобную позу в конце движения. Даже у детей с диплегией способность к кинестетическому воображению сохраняется, хотя и является ухудшенной. Это означает, что терапию, использующую воображение движений, можно пытаться проводить и в этой группе пациентов.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕНИРОВОК ВОООБРАЖЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ И ИМК ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ДЦП

Приведенные данные показывают, что применение тренировок кинестетического воображения движений, в частности, с ИМК, для улучшения двигательных функций у детей с ДЦП кажется вполне возможным, подобно тому, как это уже достаточно широко применяется для реабилитации больных после инсульта. Однако работ по применению ИМК, основанного на воображении движений (ИМК-ВД), для реабилитации детей с ДЦП в литературе практически не встречается, а количество работ по применению других видов ИМК (P300, SSVEP и т.д.) и для других целей, например, для коммуникации, у детей с ДЦП также крайне ограничено.

В работе (Taherian et al., 2016) было осуществлено обучение использованию интерфейса “мозг-компьютер” для коммуникации. В статье описан единичный случай успешного обучения с помощью ИМК-ВД правой и левой руки взрослого пациента со спастическим квадруплегическим церебральным параличом. Через шесть недель после обучения участник все еще мог контролировать ИМК и использовать его для ввода предложения на беспроводном устройстве.

Было также показано, что дефицит планирования движения у маленьких детей с односторонним ДЦП можно уменьшить тренировкой с биологической обратной связью (Craje et al., 2010a).

В работе (Daly et al., 2013) была исследована возможность контроля взрослыми испытуемыми с ДЦП над двумя видами ИМК: на основе модуляции сенсомоторного ритма и на основе SSVEP. При этом в случае ИМК, основанного на модуляции сенсомоторного ритма, использовались четыре различные задачи: кинестетическое воображение движения любой руки, кинестетическое воображение движения ног, мысленное выполнение арифметических действий, слово-буквенная ассоциация. Восемь испытуемых с ДЦП из 14 смогли контролировать по крайней мере один из двух видов ИМК со статистически значимым уровнем точности без предварительного обучения (шесть пользователей могли контролировать ИМК, основанный на модуляции ритма, а три – ИМК-SSVEP, один из этих испытуемых мог с равным успехом контролировать оба ИМК). Авторами был

сделан вывод, что ИМК могут контролироваться лицами с ДЦП, но необходимо решить многие проблемы, прежде чем будет достигнуто их практическое применение.

В работе (Cabral-Sequeira et al., 2016) было оценено влияние тренировок с воображением движений на обучение в задаче прицеливания пораженной рукой у подростков с односторонним ДЦП. Описанные тренировки приводили к уменьшению времени движения и более прямому перемещению руки к цели, причем у подростков как с правосторонним, так и левосторонним гемипарезом.

Как отмечалось в недавней работе (Errante et al., 2019), использование кинестетического воображения в качестве тренинга может помочь при реабилитации детей с ДЦП. Использование воображения движений вместе с электрофизиологическими методами и шкалами поведения, которые обеспечивают лучшую характеристику пациента, может позволить выбрать тип воображения (явное или неявное) и задачи (простые или сложные действия), более подходящие для персональной тренировки.

Данных о клинической эффективности ИМК-ВД в реабилитации двигательных нарушений у детей с ДЦП не так много. В работе (Kim, Lee, 2016) проводилась функциональная электростимуляция (FES), основанная на ИМК у детей возраста 4–9 лет со спастическим ДЦП. Испытуемые в группе ИМК-FES проходили тренировку шести типов движений, таких как разгибание пальца, разгибание запястья и др., по 30 мин в день, 5 раз в неделю в течение 6 нед. Контрольная группа проходила тренировку движений с электростимуляцией, но без ИМК в течение того же времени. В результате в группе ИМК-FES было отмечено более существенное увеличение степени десинхронизации сенсомоторных ритмов во время воображения движения и рост индекса концентрации внимания, оцененного по показаниям фронтальных ЭЭГ-отведений. К сожалению, авторы не пользовались никакими клиническими шкалами для оценки состояния двигательной функции, что не позволяет сравнить клиническую эффективность примененной методики с другими методами реабилитации.

В работе (Ларина и др., 2019) с участием двух групп детей школьного возраста с ДЦП – основной (30 человек) и контрольной (20 человек) – было показано, что добавление в курс

санаторно-курортной реабилитации тренировок с использованием комплекса, включающего экзоскелеты кистей и ИМК-ВД, привело к достоверному снижению спастичности, повышению мышечной силы и улучшению бытовых навыков. Вывод о снижении спастичности в основной группе был сделан на основе достоверного уменьшения баллов модифицированной шкалы Эшворта с 3 [2; 3] до 2 [1; 2] и баллов шкалы Тардье с 3 [2; 3] до 2 [1; 2]. Увеличение мышечной силы для паретичной руки у пациентов основной группы показано при помощи Британской шкалы мышечной силы (MRCs): ее показатель достоверно увеличился с 2.3 [2; 3] до 3 [2; 3]. Бытовые навыки оценивались по модифицированной шкале Френчай, которая показала улучшение с 37 [22.75; 63; 75] до 45 [30; 72.75].

Следует отметить, что на настоящий момент работа (Ларина и др., 2019) представляет наиболее массовое опубликованное клиническое исследование эффективности реабилитационной технологии “ИМК+экзоскелет” у детей с ДЦП, а также является первым в России исследованием с успешным применением ИМК-ВД для реабилитации детей с ДЦП.

В работе (Бобров и др., 2020) с участием 14 детей-пациентов установлено, что применение ИМК-ВД и экзоскелетного комплекса приводит к достоверному улучшению двигательных функций по шкалам ARAT и Fugl-Meyer. Достоверно положительный прирост баллов шкалы Fugl-Meyer, рассчитанный как разница показателей после процедур и до процедур, составил 7 [2; 11] для активных движений руки, 5 [1; 6] для проксимальных отделов и 2.5 [0; 5] для кисти. Достоверно положительный прирост баллов шкалы ARAT составил 7.5 [1; 31] для общей суммы баллов, 1.5 [0; 12] для шарового и 1.5 [0; 8] для цилиндрического захвата. В тесте Джебсена-Тейлора достоверные изменения – уменьшение времени выполнения задания – наблюдались для 3 из 7 задач: имитации кормления (–1 [–4.13; 0.25] сек.), перестановки легких и тяжелых банок (–1 [–2; 0] с в обоих случаях).

Как отмечалось ранее, существуют различные сложности применения ИМК-ВД у детей с ДЦП: возраст, с которого дети способны к воображению движений, особенности детского развития, возможное нарушение механизмов кинестетического воображения у детей с ДЦП. К перечисленным сложностям применения этого метода у детей можно до-

бавить также технические сложности, связанные с меньшей амплитудой мю-ритма, а также с более слабой десинхронизацией мю-ритма у детей и у детей с ДЦП.

Так, даже у здоровых детей десинхронизация мю-ритма в задачах, связанных с движением, и последующая его синхронизация могут быть менее выражены, чем у подростков и взрослых (Démas et al., 2019). Кроме того, у пациентов с односторонним ДЦП также наблюдается уменьшение выраженности десинхронизации и последующей синхронизации мю-ритма по сравнению со здоровыми испытуемыми (Daly et al., 2014), а также может быть обнаружена нетипичная топография мю-ритма по сравнению со здоровыми испытуемыми того же возраста, вследствие, например, смещения топографии представления конечности (Basu et al., 2010; de Almeida Carvalho Duarte et al., 2017; Maegaki et al., 1999). Паттерны модуляции еще более вариабельны при двустороннем ДЦП (Démas et al., 2019). Поэтому разработка ИМК для людей с ДЦП и, в частности, для детей с ДЦП может сталкиваться с дополнительными проблемами, помимо тех, которые встречаются при предоставлении ИМК здоровым людям.

В работе (Daly et al., 2014) более детально описаны проблемы применения ИМК, основанного на модуляции сенсомоторных ритмов при воображении движений, у взрослых испытуемых с ДЦП. Пользователи с ДЦП демонстрировали более низкие уровни активации моторной коры во время воображения движений, что выражалось в более низких уровнях подавления мю-ритма и в меньшей функциональной связности.

В работе (Larina et al., 2020), продолжающей исследование (Ларина и др., 2019), был проведен анализ ритмов ЭЭГ в альфа-диапазоне на различных отведениях при управлении экзоскелетным комплексом через ИМК-ВД детьми с ДЦП. Наблюдалась увеличенная активация коры. Также были продемонстрированы различия между детьми с левополушарным и правополушарным поражением в степени реактивности альфа-ритма на парietальных отведениях. Отмечается снижение этих различий в ходе реабилитационных процедур.

В работе (Бобров и др., 2020) при помощи анализа независимых компонент ЭЭГ показано, что для большинства детей с ДЦП источники мю-ритма в первичных сенсомотор-

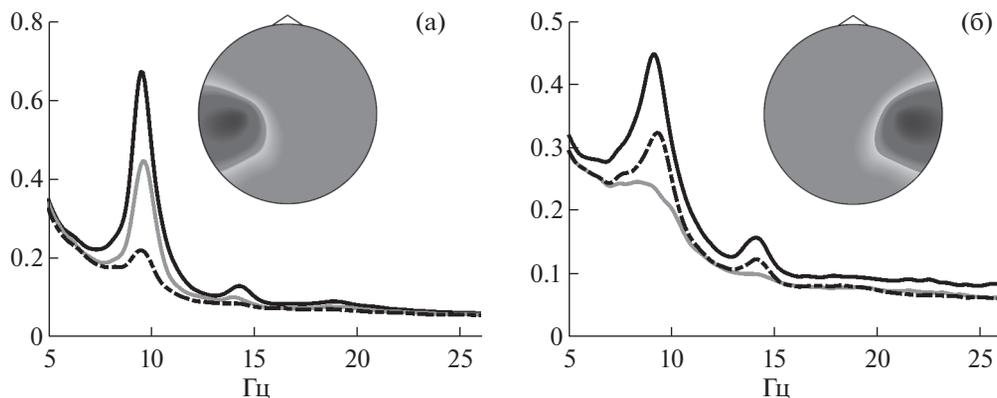


Рис. 1. Топографические карты источников мю-ритма в левом (а) и правом (б) полушарии по данным (Бобров и др., 2020). Карты преобразованы в изображения в градациях серого, более темные области соответствуют электродам с большим вкладом источника в сигнал. Также приводятся спектральные плотности активности данных источников в состоянии покоя (сплошные черные), при воображении раскрытия левой кисти (сплошные светлые линии) и при воображении раскрытия правой кисти (прерывистые черные линии). При усреднении спектральные плотности нормированы на мощность активности в альфа-диапазоне в состоянии покоя.

Fig. 1. Topographic maps of mu-rhythm sources located in the left (a) and right (б) hemisphere according to (Бобров и др., 2020). The maps are converted into grayscale images with darker regions corresponding to the EEG recording sites with greater mu-source contribution into the recorded signal. Also, power spectral densities of the mu-rhythm source activities are shown. Dark solid lines correspond to the resting state, gray solid lines correspond to left hand motor imagery and the dark dotted lines correspond to right hand motor imagery. The PSD's were divided by alpha band power during the rest, prior to averaging.

ных областях имеют топографию, схожую с топографией этих источников у здоровых испытуемых (рис. 1). Эти источники были найдены в 72% записей для полушария, контралатерального менее паретичной руке, и для 64% записей для полушария, контралатерального более паретичной руке. Также отмечается снижение пиковой частоты мю-ритма в пораженном полушарии, что характерно и для постинсультных больных (Frolov et al., 2017a).

Как отмечается в обзорной работе (Vucskovic et al., 2014), производительность систем ИМК для людей с неврологическими проблемами заметно ниже производительности аналогичных систем, протестированных на здоровых людях. Обзор охватывает исследование по пяти различным группам пациентов: инсульт, повреждение спинного мозга, аутизм, церебральный паралич и боковой амиотрофический склероз, в которых пытались применять ИМК с целью двигательной реабилитации или коммуникации пациентов. Общим знаменателем для всех этих групп пациентов является то, что они страдают от неврологического дефицита и, как следствие, системы ИМК при этом работают с сигналами, которые могут быть существен-

но изменены по сравнению с сигналами, полученными у здоровых людей. Это подтверждается и результатами (Бобров и др., 2020), говорящими, что, хотя средняя вероятность правильного распознавания выполняемых задач при управлении ИМК-ВД у детей с ДЦП была выше случайного уровня, этот показатель у них был в среднем ниже, чем у взрослых здоровых испытуемых и постинсультных больных.

В работах (Kübler, 2008; Li et al., 2010; Nam et al., 2012), хотя и на примере ИМК, основанных на регистрации вызванного ответа Р300, демонстрируется, что показатели точности управления ИМК имеют тенденцию к ухудшению по мере увеличения тяжести нарушений. В работе (Nam et al., 2012) при участии пациентов с ДЦП и с боковым амиотрофическим склерозом были обнаружены существенные отличия в показателях ИМК у пациентов с двигательной инвалидностью от показателей здоровых испытуемых. Наблюдались также различные картины когерентности ЭЭГ на различных частотах у больных и здоровых испытуемых при выполнении задач ИМК. Был сделан вывод, что испытуемые с физическими нарушениями, видимо, задействуют больше кортикальных областей,

чтобы компенсировать трудности, вызванные их двигательной недостаточностью, отражая менее эффективную стратегию для решения задачи ИМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту уровень доказательности для применения ИМК-ВД при восстановлении двигательной функции у взрослых больных с различными двигательными нарушениями сильно возрос, особенно для реабилитации больных после инсульта. Тем не менее данные об эффективности этой технологии при реабилитации детей с ДЦП все еще малочисленны.

Согласно рассмотренным литературным данным, применение ИМК-ВД для двигательной реабилитации детей с ДЦП сопряжено с рядом методических трудностей. Не окончательно сформированная способность к воображению движений у детей, а также нарушение ее у детей с ДЦП, дефицит внимания у этой группы детей, когнитивные нарушения, нарушение восприятия своего тела — это далеко не полный перечень проблем, которые необходимо учитывать у данной группы пациентов. К тому же более слабая десинхронизация в первичных сенсомоторных областях, чем у здоровых детей, и, тем более, у взрослых, а также возможное смещение представительства конечности как следствие компенсаторных процессов обрисовывают потенциальные технические сложности применения ИМК-ВД у этой группы больных.

Вероятно, по этим причинам список работ по применению ИМК-ВД для двигательной реабилитации детей с ДЦП сильно ограничен. В обзоре приведены как одиночные работы, показывающие полезность тренировки с воображением движений у детей с ДЦП и улучшение способности у них к движению после тренировок, так и ряд клинических исследований технологии “ИМК+экзоскелет”. Рассмотрены и отдельные работы по применению ИМК для улучшения коммуникационных возможностей пациентов с ДЦП. Описанные результаты позволяют сделать оптимистичные выводы об эффективности процедуры. Дополнительной пользой применения ИМК в ходе реабилитации является то, что при использовании данной технологии регистрируется и визуализируется активность мозга, соответствующая тем задачам, которые пациент выполняет для управления

интерфейсом. Эти данные, собираемые в ходе каждой процедуры, позволяют оценить степень активации областей мозга, участвующих в выполнении этих задач, а также изменение характера этой активации в ходе всего курса тренировок.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Айкарди Ж., Мартин Б., Кристофер Г.* Заболевания нервной системы у детей. М: БИНОМ, 2013, 496 с.
- Бобров П.Д., Бирюкова Е.В., Поляев Б.А., Лайшева О.А., Усачева Е.Л., Соколова А.В., Михайлова Д.И., Дементьева К.Н., Федотова И.Р.* Реабилитация больных с детским церебральным параличом с помощью экзоскелета кисти, управляемого интерфейсом “мозг-компьютер”. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020. (2020 (4)), 34–41.
- Кондур А.А., Котов С.В., Турбина Л.Г., Бирюкова Е.В., Куликов М.А., Фролов А.А., Зайцева Е.В.* Особенности применения неинвазивного интерфейса мозг-компьютер + экзоскелет кисти в клинической практике у пациентов после инсульта. XIV международный междисциплинарный конгресс “Нейронаука для медицины и психологии”, 2018. 264.
- Ларина Н., Корсунская Л., Власенко С.* Комплекс “Экзокисть-2” в реабилитации верхней конечности при детском церебральном параличе с использованием неинвазивного интерфейса “мозг-компьютер”. Нервно-мышечные болезни. 2019. 9 (4): 44–50.
- Мокиенко О., Черникова Л., Фролов А., Бобров П.* Воображение движения и его практическое применение. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. 63 (2): 195–204.
- Ang K.K., Chua K.S., Phua K.S., Wang C., Chin Z.Y., Kuah C.W., Low W., Guan C.* A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. Clin EEG Neurosci. 2015. 46(4): 310–320.
- Ang K.K., Guan C., Chua K.S.G., Ang B.T., Kuah C.W.K., Wang C., Phua K.S., Chin Z.Y., Zhang H.* A large clinical study on the ability of stroke patients to use an EEG-based motor imagery brain-computer interface. Clinical EEG and Neuroscience. 2011. 42 (4): 253–258.
- Anguelova G.V., Rombouts S., van Dijk J.G., Buur P.F., Malassy M.J.A.* Increased brain activation during motor imagery suggests central abnormality in Neonatal Brachial Plexus Palsy. Neurosci Res. 2017. 123: 19–26.

- Bai Z., Fong K.N.K., Zhang J.J., Chan J., Ting K.H. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil.* 2020. 17 (1): 57.
- Basu A., Graziadio S., Smith M., Clowry G.J., Cioni G., Eyre J.A. Developmental plasticity connects visual cortex to motoneurons after stroke. *Ann Neurol.* 2010. 67 (1): 132–136.
- Butti N., Montirosso R., Giusti L., Piccinini L., Borgatti R., Urgesi C. Early Brain Damage Affects Body Schema and Person Perception Abilities in Children and Adolescents with Spastic Diplegia. *Neural Plast.* 2019. 1678984.
- Cabral-Sequeira A.S., Coelho D.B., Teixeira L.A. Motor imagery training promotes motor learning in adolescents with cerebral palsy: comparison between left and right hemiparesis. *Experimental Brain Research.* 2016. 234 (6): 1515–1524.
- Caeyenberghs K., Tsoupas J., Wilson P.H., Smits-Engelsman B.C. Motor imagery development in primary school children. *Dev Neuropsychol.* 2009. 34 (1): 103–121.
- Caeyenberghs K., Wilson P.H., Van Roon D., Swinnen S.P., Smits-Engelsman B.C. Increasing convergence between imagined and executed movement across development: evidence for the emergence of movement representations. *Developmental Science.* 2009. 12 (3): 474–483.
- Caria A., Weber C., Brotz D., Ramos A., Ticini L.F., Gharabaghi A., Braun C., Birbaumer N. Chronic stroke recovery after combined BCI training and physiotherapy: a case report. *Psychophysiology.* 2011. 48 (4): 578–582.
- Carr L.J., Harrison L.M., Evans A.L., Stephens J.A. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain.* 1993. 116 (Pt 5) (5): 1223–1247.
- Choudhury S., Charman T., Bird V., Blakemore S.J. Development of action representation during adolescence. *Neuropsychologia.* 2007. 45 (2): 255–262.
- Craje C., Aarts P., Nijhuis-van der Sanden M., Steenbergen B. Action planning in typically and atypically developing children (unilateral cerebral palsy). *Res Dev Disabil.* 2010. 31 (5): 1039–1046.
- Craje C., van Elk M., Beeren M., van Schie H.T., Bekkering H., Steenbergen B. Compromised motor planning and Motor Imagery in right Hemiparetic Cerebral Palsy. *Res Dev Disabil.* 2010. 31 (6): 1313–1322.
- Crognier L., Skoura X., Vinter A., Papaxanthis C. Mental representation of arm motion dynamics in children and adolescents. *PloS one.* 2013. 8 (8), e73042.
- Daly I., Billinger M., Laparra-Hernandez J., Aloise F., Garcia M.L., Faller J., Scherer R., Muller-Putz G. On the control of brain-computer interfaces by users with cerebral palsy. *Clin Neurophysiol.* 2013. 124 (9): 1787–1797.
- Daly I., Faller J., Scherer R., Sweeney-Reed C.M., Nasuto S.J., Billinger M., Muller-Putz G.R. Exploration of the neural correlates of cerebral palsy for sensorimotor BCI control. *Front Neuroeng.* 2014. 7: 20.
- Daprati E., Nico D., Duval S., Lacquaniti F. Different motor imagery modes following brain damage. *Cortex.* 2010. 46 (8): 1016–1030.
- de Almeida Carvalho Duarte N., Collange Grecco L.A., Zanon N., Galli M., Fregni F., Santos Oliveira C. Motor Cortex Plasticity in Children With Spastic Cerebral Palsy: A Systematic Review. *J Mot Behav.* 2017. 49 (4): 355–364.
- Decety J., Jeannerod M. Mentally simulated movements in virtual reality: does Fitt's law hold in motor imagery? *Behavioural brain research.* 1995. 72 (1–2): 127–134.
- Démas J., Bourguignon M., Périvier M., De Tiège X., Dinomais M., Van Bogaert P. Mu rhythm: State of the art with special focus on cerebral palsy. *Annals of physical and rehabilitation medicine.* 2019.
- Di Rienzo F., Collet C., Hoyek N., Guillot A. Impact of neurologic deficits on motor imagery: a systematic review of clinical evaluations. *Neuropsychol Rev.* 2014. 24 (2): 116–147.
- Errante A., Bozzetti F., Sghedoni S., Bressi B., Costi S., Crisi G., Ferrari A., Fogassi L. Explicit Motor Imagery for Grasping Actions in Children With Spastic Unilateral Cerebral Palsy. *Front Neurol.* 2019. 10: 837.
- Fennell E.B., Dikel T.N. Cognitive and neuropsychological functioning in children with cerebral palsy. *J Child Neurol.* 2001. 16 (1): 58–63.
- Ferrari A. From movement to action: a new framework for cerebral palsy. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019. 55 (6): 852–861.
- Frassinetti F., Fiori S., D'Angelo V., Magnani B., Guzzetta A., Brizzolara D., Cioni G. Body knowledge in brain-damaged children: a double-dissociation in self and other's body processing. *Neuropsychologia.* 2012. 50 (1): 181–188.
- Frolov A.A., Aziatskaya G.A., Bobrov P.D., Luykmanov R.K., Fedotova I.R., Húsek D., Snašel V. Electrophysiological brain activity during the control of a motor imagery-based brain-computer interface. *Human Physiology.* 2017. 43 (5): 501–511.
- Frolov A.A., Mokienko O., Lyukmanov R., Biryukova E., Kotov S., Turbina L., Nadareyshvily G., Bushkova Y. Post-stroke Rehabilitation Training with a Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface (BCI)-Controlled Hand Exoskeleton: A Randomized Controlled Multicenter Trial. *Front Neurosci.* 2017. 11: 400.
- Funk M., Brugger P., Wilkening F. Motor processes in children's imagery: the case of mental rotation of hands. *Dev Sci.* 2005. 8 (5): 402–408.
- Grezes J., Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2001. 12 (1): 1–19.

- Héту S., Grégoire M., Saimpont A., Coll M.-P., Eugène F., Michon P.-E., Jackson P.L.* The neural network of motor imagery: an ALE meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013. 37 (5): 930–949.
- Iosa M., Zoccolillo L., Montesi M., Morelli D., Paolucci S., Fusco A.* The brain's sense of walking: a study on the intertwine between locomotor imagery and internal locomotor models in healthy adults, typically developing children and children with cerebral palsy. *Frontiers in human neuroscience*. 2014. 8: 859.
- Jang S.H., You S.H., Hallett M., Cho Y.W., Park C.M., Cho S.H., Lee H.Y., Kim T.H.* Cortical reorganization and associated functional motor recovery after virtual reality in patients with chronic stroke: an experimenter-blind preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005. 86 (11): 2218–2223.
- Jenks K.M., de Moor J., van Lieshout E.C.* Arithmetic difficulties in children with cerebral palsy are related to executive function and working memory. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009. 50 (7): 824–833.
- Jongsma M.L., Baas C.M., Sangen A.F., Aarts P.B., Van der Lubbe R.H., Meulenbroek R.G., Steenbergen B.* Children with unilateral cerebral palsy show diminished implicit motor imagery with the affected hand. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016. 58 (3): 277–284.
- Kim T.W., Lee B.H.* Clinical usefulness of brain-computer interface-controlled functional electrical stimulation for improving brain activity in children with spastic cerebral palsy: a pilot randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci*. 2016. 28 (9): 2491–2494.
- Kimberley T.J., Khandekar G., Skraba L.L., Spencer J.A., Van Gorp E.A., Walker S.R.* Neural substrates for motor imagery in severe hemiparesis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2006. 20 (2): 268–277.
- Kübler A., Birbaumer N.* Brain-computer interfaces and communication in paralysis: Extinction of goal directed thinking in completely paralysed patients? *Clinical Neurophysiology*. 2008. 119 (11): 2658–2666.
- Kuřak W., Sobaniec W.* Spectral analysis and coherence EEG in children with cerebral palsy diplegia spastica. *Przegl Lek*. 2003. 60: 1–5.
- Kuřak W., Sobaniec W.* Cerebral palsy in children in north-eastern Poland. *Journal of Pediatric Neurology*. 2004. 2 (2): 79–84.
- Larina N., Nacharova M., Korsunskaya L., Vlasenko S., Pavlenko V.* Changes in EEG patterns in the α -frequency band following BCI-based therapy in children with cerebral palsy. *Bulletin of RSMU*. 2020. 4: 15–20.
- Li Y., Nam C.S., Shadden B.B., Johnson S.L.* A P300-based brain-computer interface: Effects of interface type and screen size. *Intl. Journal of Human-Computer Interaction*. 2010. 27 (1): 52–68.
- Lust J.M., Wilson P.H., Steenbergen B.* Motor imagery difficulties in children with Cerebral Palsy: A specific or general deficit? *Res Dev Disabil*. 2016. 57, 102–111.
- Maegaki Y., Maeoka Y., Ishii S., Eda I., Ohtagaki A., Kitahara T., Suzuki N., Yoshino K., Ieshima A., Koeda T., Takeshita K.* Central motor reorganization in cerebral palsy patients with bilateral cerebral lesions. *Pediatr Res*. 1999. 45 (4 Pt 1): 559–567.
- Molina M., Kudlinski C., Guilbert J., Spruijt S., Steenbergen B., Jouen F.* Motor imagery for walking: a comparison between cerebral palsy adolescents with hemiplegia and diplegia. *Research in Developmental Disabilities*. 2015. 37: 95–101.
- Molina M., Tijus C., Jouen F.* The emergence of motor imagery in children. *J Exp Child Psychol*. 2008. 99 (3): 196–209.
- Mutch L., Alberman E., Hagberg B., Kodama K., Perat M.V.* Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1992. 34 (6): 547–551.
- Nam C.S., Woo J., Bahn S.* Severe motor disability affects functional cortical integration in the context of brain-computer interface (BCI) use. *Ergonomics*. 2012. 55 (5): 581–591.
- Odding E., Roebroek M.E., Stam H.J.* The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil*. 2006. 28 (4): 183–191.
- Ono T., Shindo K., Kawashima K., Ota N., Ito M., Ota T., Mukaino M., Fujiwara T., Kimura A., Liu M.* Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke. *Frontiers in neuroengineering*. 2014. 7: 19.
- Ono T., Tomita Y., Inose M., Ota T., Kimura A., Liu M., Ushiba J.* Multimodal sensory feedback associated with motor attempts alters BOLD responses to paralyzed hand movement in chronic stroke patients. *Brain Topogr*. 2015. 28 (2): 340–351.
- Parsons L.M.* Temporal and kinematic properties of motor behavior reflected in mentally simulated action. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. 1994. 20 (4): 709–730.
- Ramos-Murguialday A., Broetz D., Rea M., Laer L., Yilmaz O., Brasil F.L., Liberati G., Curado M.R., Garcia-Cossio E., Vyziotis A., Cho W., Agostini M., Soares E., Soekadar S., Caria A., Cohen L.G., Birbaumer N.* Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol*. 2013. 74 (1): 100–108.
- Rehme A.K., Eickhoff S.B., Rottschy C., Fink G.R., Grefkes C.* Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage*. 2012. 59 (3): 2771–2782.
- Reid L.B., Rose S.E., Boyd R.N.* Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nat Rev Neurol*. 2015. 11 (7): 390–400.
- Shenton J.T., Schwoebel J., Coslett H.B.* Mental motor imagery and the body schema: evidence for pro-

- prioceptive dominance. *Neurosci Lett*. 2004. 370 (1): 19–24.
- Shin Y.K., Lee D.R., Hwang H.J., You S.J., Im C.H.* A novel EEG-based brain mapping to determine cortical activation patterns in normal children and children with cerebral palsy during motor imagery tasks. *NeuroRehabilitation*. 2012. 31 (4): 349–355.
- Souto D.O., Cruz T.K.F, Fontes P.L.B, Haase V. G.* Motor imagery in children with unilateral cerebral palsy: a case–control study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2020. 62 (12): 1396–1405.
- Spruijt S., Jouen F, Molina M., Kudlinski C., Guilbert J., Steenbergen B.* Assessment of motor imagery in cerebral palsy via mental chronometry: the case of walking. *Res Dev Disabil*. 2013. 34 (11): 4154–4160.
- Spruijt S., van der Kamp J., Steenbergen B.* Current insights in the development of children’s motor imagery ability. *Frontiers in psychology*. 2015. 6: 787.
- Staudt M., Grodd W., Gerloff C., Erb M., Stitz J., Krageloh-Mann I.* Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study. *Brain*. 2002. 125 (Pt 10): 2222–2237.
- Steenbergen B., Gordon A.M.* Activity limitation in hemiplegic cerebral palsy: evidence for disorders in motor planning. *Dev Med Child Neurol*. 2006. 48 (9): 780–783.
- Steenbergen B., Jongbloed-Pereboom M., Spruijt S., Gordon A.M.* Impaired motor planning and motor imagery in children with unilateral spastic cerebral palsy: challenges for the future of pediatric rehabilitation. *Dev Med Child Neurol*. 2013. 55 Suppl 4: 43–46.
- Straub K., Obrzut J.E.* Effects of cerebral palsy on neuropsychological function. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2009. 21 (2): 153.
- Taherian S., Selitskiy D., Pau J., Davies T.C., Owens R.G.* Training to use a commercial brain-computer interface as access technology: a case study. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*. 2016. 11 (4): 345–350.
- Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Archer S.A., Nagarajan L., Mastaglia F.L.* Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol*. 2001. 49 (3): 320–327.
- van Elk M., Craje C., Beeren M.E., Steenbergen B., van Schie H.T., Bekkering H.* Neural evidence for compromised motor imagery in right hemiparetic cerebral palsy. *Front Neurol*. 2010. 1: 150.
- Vuckovic A., Pineda J.A., LaMarca K., Gupta D., Guger C.* Interaction of BCI with the underlying neurological conditions in patients: pros and cons. *Front Neuroeng*. 2014. 7: 42.
- Wilson P.H., Adams I.L., Caeyenberghs K., Thomas P., Smits-Engelsman B., Steenbergen B.* Motor imagery training enhances motor skill in children with DCD: A replication study. *Res Dev Disabil*. 2016. 57: 54–62.
- Wilson P.H., Thomas P.R., Maruff P.* Motor imagery training ameliorates motor clumsiness in children. *J Child Neurol*. 2002. 17 (7): 491–498.
- Wittenberg G.F.* Motor mapping in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2009. 51 Suppl 4: 134–139.

FOUNDATION AND ASPECTS OF USING MOTOR IMAGERY AND BRAIN COMPUTER INTERFACES IN REHABILITATION OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

I. R. Fedotova^a and P. D. Bobrov^{a,b,#}

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

^b*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: bobrov.pavel@ihna.ru*

The paper contains a review of publications concerning various aspects of using motor imagery trainings and brain-computer interface technology for rehabilitation of children with cerebral palsy. The mechanisms underlying motor function recovery in the CP children are highlighted. The methods for assessing motor imagery ability in both healthy and CP children are described. Physiological ground for applying the BCI technology for rehabilitation in case of cerebral palsy is given and the factors hampering the BCI design for CP children and affecting the BCI performance are described. Despite the number of papers in the studied area is limited the existing results show that motor imagery BCI training is possible in the CP children and the training can be applied in clinical practice with significant rehabilitation outcome improvement.

Keywords: brain-computer interface, neuroplasticity, motor imagery, rehabilitation, motor function recovery, cerebral palsy

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

УДК 612.821+612.822.3

ВКЛАД НАРУЖНОЙ ЧАСТИ БЛЕДНОГО ЯДРА В ОСЦИЛЛЯТОРНУЮ
АКТИВНОСТЬ МОТОРНЫХ НЕЙРОСЕТЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

© 2022 г. М. В. Морозова¹, Е. С. Бражник¹, И. Е. Мысин¹, Л. Б. Попова², Н. И. Новиков^{1,*}

¹ФГБУЦ, Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пущино, Россия

²НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: nikolay_novikov@hotmail.com

Поступила в редакцию 20.04.2021 г.

После доработки 20.06.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

Аберрантные синхронные β -осцилляции в моторных нейросетях при дефиците дофамина (ДА) ассоциируют с двигательными нарушениями при БП. Источники и механизмы их развития не ясны. Цель работы состояла в определении роли GPe, центрального звена BG, в генерации и передаче β -осцилляций в моторных нейросетях на модели БП у крыс. Анализ ЛПП в записях из MCx и ядер BG выявил наибольшую мощность и когерентность β -осцилляций (30–36 Гц) в MCx и SNr полушарий с ДА-дефицитом, тогда как их выраженность в dStr и GPe и когерентность с MCx и SNr были значительно ниже. Помимо β -осцилляций, усиление когерентных γ -осцилляций в диапазоне частот 50–56 Гц показано исключительно в dStr и GPe при ДА-дефиците, а их кратковременное появление у контрольных крыс совпадало с возникновением трудностей при ходьбе. Стимуляция ДА-рецепторов леводопой снижала синхронизацию в нейросетях полушарий с ДА-дефицитом и восстанавливала нормальную локомоцию. Различия между двумя типами активности (β - и γ -осцилляции) в записях из GPe при ДА-дефиците свидетельствуют о сложности организации моторных нейросетей, контролирующих в норме различные аспекты локомоции.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, базальные ганглии, моторные нейросети, дофамин, бета- и гамма-осцилляции, брадикинезия, акинезия, модель паркинсонизма, когерентность, леводопа

DOI: 10.31857/S0044467722010063

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6-OHDA	– 6-гидроксидофамин гидробромид;
БП	– болезнь Паркинсона;
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота;
ДА	– дофамин;
ЛД	– леводопа;
ЛПП	– локальный полевой потенциал;
MCx	– моторный отдел коры мозга;
Ark-GPe	– аркипаллидальные нейроны бледного ядра;
BG	– базальные ганглии;
dStr	– дорзальный отдел латерального стриатума;
dMSN	– проекционные нейроны прямого пути стриатума;
iMSN	– проекционные нейроны непрямого пути стриатума;
FoG (freezing of the gait)	– застывание, акинезия;
FSI	– высокочастотные интернейроны стриатума;

GPe	– наружная часть бледного ядра;
GPI	– внутренняя часть бледного ядра;
Pro-GPe	– прототипные нейроны бледного ядра;
SNc	– компактная часть черной субстанции;
SNr	– ретикулярная часть черной субстанции;
STN	– субталамическое ядро.

ВВЕДЕНИЕ

Гибель дофаминергических клеток черной субстанции при болезни Паркинсона (БП) связывают с появлением синхронной осцилляторной активности в моторных нейросетях, которые тесно связаны с контролем движения. Предполагается, что эта активность является причиной возникновения двигательных нарушений при БП (Brown, 2006; Pogosyan et al., 2010; Sharott et al., 2014; Neumann et al., 2016). Усиленная активность в β -диапазоне при БП регистрируется в моторных областях неокортекса и ядрах базальных ганглиев (BG) у пациентов с паркинсонизмом (Brittain et al., 2014) и у животных с экспериментальной моделью БП (Sharott et al., 2005; Brazhnik et al., 2012; Dejean et al., 2012). Механизмы возникновения и распространения патологической активности в моторных нейросетях, контролирующих локомоцию, до конца не изучены.

Базальные ганглии – это сложноорганизованная сеть ядер переднего мозга, которые играют ведущую роль в контроле двигательной активности. В последние десятилетия эта функция BG интенсивно исследуется на животных моделях БП. Однако понимание того, как происходит обмен информацией между ядрами и каковы механизмы контроля движений, отсутствует (Rodriquez-Sabate et al., 2019). BG поражаются при БП в первую очередь, и больше всего страдает функция ядер, имеющих в норме дофаминергическую иннервацию, – стриатума и наружной части бледного ядра (GPe) (Gauthier et al., 1999; Smith Y., Villalba, 2008; Eid, Parent, 2015; Mallet et al., 2019). Входные ядра BG, dStr и STN, получают мощную глутаматергическую иннервацию от коры и таламуса и направляют ее в структуры, контролирующие движение. Установлено, что dStr и STN посылают тормозные и активационные сигналы соответственно к наружному сегменту бледного ядра (GPe) и выходному звену BG – внутреннему

сегменту бледного ядра (GPi) и ретикулярной части черной субстанции (SNr) (Parent, Hazrati, 1995).

GPe рассматривают как ключевое звено в нейросети BG, контролирующей локомоцию. В действительности это ядро получает информацию от моторных областей коры и практически от всех ядер BG. Оно, в свою очередь, осуществляет контроль активности компонентов сети за счет обширных проекций на все ядра BG (Kita, 2007; Hegeman et al., 2016), моторный таламус (Yasukawa et al., 2004; Mastro et al., 2014) и моторные отделы коры (Chen et al., 2015; Grewal et al., 2018; Abecassis et al., 2019; Karube et al., 2019). Кроме того, реципроктные связи между активационными нейронами субталамического ядра (STN) и тормозными нейронами GPe, возможно, формируют своего рода центральный пейсмейкер BG, который вовлечен в генерацию залповой β -активности и ее распространение у животных с экспериментальной БП (Bevan et al., 2002; Tachibana et al., 2011; Nevado-Holgado et al., 2014; de la Crompe et al., 2020).

В настоящее время данные об участии GPe в аномальной нейросетевой активности и о его вкладе в процесс развития двигательных нарушений при БП весьма ограничены. Большинство экспериментальных работ выполнено на анестезированных животных, поэтому реальный вклад GPe в развитие моторной дисфункции еще предстоит выяснить. В нашей работе локальную полевую активность в GPe регистрировали одновременно с записью ЛПП в основных структурах моторной нейросети у бодрствующих животных во время ходьбы в круговом тредмилле в контроле и при экспериментальной БП.

МЕТОДИКА

Все экспериментальные процедуры были одобрены комиссией по этике ИТЭБ и соот-

ветствовали Директиве Европейского парламента и Совета (2010/63/EU). Сделано все возможное для уменьшения количества использованных в работе животных и минимизации их дискомфорта.

Животные и хирургические операции. Опыты проводили на крысах-самцах аутобредной линии Вистар (300–350 г). Животные содержались в виварии в индивидуальных клетках в контролируемых условиях (22–24°C, 12 ч цикл свет/темнота) и имели доступ к еде и воде без ограничения.

Крыс анестезировали тилетамин-золепамом (Золетил, 18 мг/кг) и ксилазином (12 мг/кг), вводимыми внутримышечно. Для поддержания нормальной температуры тела животных использовали термоплатформу, частоту сердечных сокращений контролировали пульсоксиметром (Oxy9Vet Plus, Bionet, S. Korea). Животное помещали в стереотаксис, местный анестетик (1%-й мепивакаин гидрохлорид) вводили в зону намечаемого разреза. Для разрушения ДА-синтезирующих клеток SNc ($n = 29$) в область левого медиального переднемозгового пучка (координаты: AP = 4.6 мм, ML = 1.2 мм, DV = -8.3 мм) вводили 6 мкг нейротоксина 6-OHDA (Sigma-Aldrich) в объеме 3 мкл физиологического раствора, содержащего 0.1% аскорбиновой кислоты, со скоростью 1 мкл/мин. Для защиты норадренергических нейронов за 20 мин до инъекции 6-OHDA вводили дезметилимипрамин (15 мг/кг, в/бр). Контрольной группе крыс ($n = 7$) вместо нейротоксина вводили физиологический раствор.

Для регистрации ЛПП использовали имплант, состоящий из пучка пяти стальных изолированных электродов (диаметр 50 мкм), с одного из которых удаляли изоляцию на расстоянии 0.5 мм от кончика (локальный референтный электрод). Исследование проведено на 3 группах крыс: 1-я группа – контрольные животные ($n = 7$) и 2 группы животных с односторонним повреждением ДА-нейронов левого полушария мозга ($n = 29$). У животных с повреждением ДА-нейронов ($n = 8$) билатерально имплантировали электроды в наружную часть бледного ядра интактного и поврежденного полушарий (GPe: AP = 0.9 мм, ML = 3.0 мм, DV = -6.5 мм). Остальным крысам с повреждением ДА-нейронов ($n = 21$) и контрольным ($n = 7$) электроды вживляли в левую половину полушария в 5/6 слой МСх (AP = -2.0 мм, ML = 2.7 мм,

DV = -2.0 мм), SNr (AP = 5.7 мм, ML = 2.2 мм, DV = -8.0 мм), dStr (AP = 0.15 мм, ML = 3.5 мм, DV = -4.5 мм) и GPe (см. выше). Общим заземлением служил винт в кости над мозжечком.

Анализ двигательной активности в круговом тредмилле. Регистрацию ЛПП в звеньях моторной нейросети проводили в состоянии покоя и во время ходьбы крыс в круговом тредмилле. За основу прибора взята конструкция, представленная в работе Avila et al. (2010). Перед проведением операции животных тренировали ходить в направлении по и против часовой стрелки при скорости вращения платформы 9 оборотов в минуту (15–20 мин, 3 раза в день, в течение 3–4 дней). Крысы с односторонним повреждением могли идти в направлении против часовой стрелки (влево, в сторону поврежденного полушария). Однако при ходьбе по часовой стрелке (вправо, направление в сторону интактного полушария) животные испытывали затруднения вплоть до полной неспособности идти при вращении платформы тредмилла. Для количественной оценки двигательной активности в контроле и у крыс с односторонним ДА-дефицитом, а также определения влияния леводопы применяли метод, основанный на расчете величины отношения числа шагов, сделанных задней внутренней лапой, к числу шагов, совершенных задней наружной лапой, при ходьбе животного в тредмилле в направлении по (вправо) и против (влево) часовой стрелки (Brazhnik et al., 2016). Подсчет количества шагов проводили в пяти 30-секундных проходках, и полученные величины отношения усредняли по каждому направлению движения, а также вычисляли % завершенных проходок.

Регистрация локальных полевых потенциалов. Регистрацию ЛПП проводили на бодрствующих крысах в дневное время. Животных помещали в тредмилл за 5 мин до начала опыта для адаптации. Сигналы ЛПП усиливали в 1000 раз (Grass Instruments Semiconductor) Model 12 Neurodata Acquisition System, США). Для оцифровки сигнала использовали 16-канальный PCIDAS 1200JR (с разрешением A/D 330 КГц, при уровне оцифровки 1000 Гц) и фильтровали в диапазоне 3–200 Гц для последующей обработки с помощью программы Datapac 2k2 (Run, США). Записи с каждого электрода реферировали к локальному референтному электроду. Регистрацию актив-

ности в отделах моторной нейросети проводили в состоянии покоя и при ходьбе на 7, 14 и 21-й день после имплантации электродов. На 28–35-й день после 10-минутной записи активности во время ходьбы крысам вводили леводопу (5 мг/кг, пк) с последующей регистрацией ЛПП в течение 20–60 мин. Видеорегистрация ходьбы в тредмилле была синхронизирована с записью активности ЛПП.

Спектральный анализ локальных полевых потенциалов. Для анализа электрической активности взяты записи, не имевшие двигательных артефактов. Записи экспортировали в программу Spike2 (CED, UK) с последующим анализом с помощью скриптов, написанных для Spike2 и MATLAB. Для расчета мощности и когерентности брали 60 с эпохи и использовали оконное преобразование Фурье (ширина окна 1 с, смещение 250 мс). Данные, полученные с 2 электродов в каждой структуре, усредняли. Гистограммы спектральной плотности строили в диапазоне 10–100 Гц с разрешением 1 Гц, вычисляли ведущую частоту (Гц), интегральную мощность ритмов ($\text{мВ}^2/\text{Гц}$) и когерентность между структурами в исследуемых диапазонах частот. Частоты пиков в спектрах мощности и когерентности считали значимыми, если они удовлетворяли критериям, описанным ранее (Brazhnik et al., 2016). При анализе ЛПП использовали величины значимых пиков спектров в β - (25–40 Гц) и γ - (45–90 Гц) частотных диапазонах. Мощность и среднее значение когерентности в спектрах определяли от величины пика частоты ± 3 Гц, т.е. при расчете для β -осцилляций использовали диапазон частот 30–36 Гц, а для γ -осцилляций – 50–56 Гц. Мощность рассчитывали как сумму площадей шести 1-герцевых столбцов, окружающих значимый пик, плюс площадь пика. Величину когерентности определяли как среднее значение когерентности в 7 столбцах.

Гистологический контроль. После окончания экспериментов у животных под глубоким наркозом проводили электролитическую маркировку мест отведения. Крыс перфузировали 4%-м раствором формальдегида в фосфатном буфере. На срезах мозга толщиной 40 микрон верифицировали положение электродов и определяли содержание тирозингидроксилазы (ТН) в стриатуме и SNc и SNr, используя первичные кроличьи поликлональные антитела (Pel-Freez Biologicals, USA), вторичные биотинилированные анти-

кроличьи IgG, с обработкой срезов авидин-биотин-пероксидазным комплексом (ABC-kit, Vector Labs, USA) и выявлением окраски с помощью раствора диаминобензидина с перекисью водорода (DAB-kit, Vector Labs, USA). Снижение содержания ТН (на ~98%) отмечено в SNc полушарий с ДА-дефицитом.

Статистическая обработка результатов. Результаты представлены средней величиной \pm стандартная ошибка. Результаты поведенческого теста (ходьба в тредмилле) в контроле (ДА+), при дефиците дофамина (ДА–) и после введения леводопы (ЛД+) анализировались методом двухфакторного дисперсионного анализа (2-way ANOVA) с последующим применением апостериорного анализа Холма-Шидака (Holm-Sidak post hoc). Для анализа изменения мощности и когерентности осцилляций и выявления различий между группами данных использовали однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса и тест Данна (Kruskal–Wallis one-way ANOVA; Dunn's post hoc). Для сравнения двух групп данных применяли U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). При статистическом анализе использовали программу SigmaPlot 12.1 (SyStat Software) на уровне значимости $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Одновременная регистрация активности GPe в контрольном полушарии и полушарии с повреждением дофаминсинтезирующих нейронов черной субстанции. Экспериментальная модель БП на грызунах с односторонним повреждением ДА-нейронов SNc позволяет сравнить активность в здоровом и поврежденном полушариях у животных во время ходьбы. Запись ЛПП у крыс в состоянии покоя или при ходьбе в направлении по или против часовой стрелки осуществляли с электродов, имплантированных в GPe обоих полушарий, начиная с 14-го дня после операции (8 животных). Осцилляционная активность в GPe полушарий с ДА-дефицитом отличалась от таковой в контрольном (рис. 1). Ритмическая активность в контрольном GPe была представлена осцилляциями в широком диапазоне γ -частот (45–90 Гц) (рис. 1 (а)). Эти осцилляции возникали при ходьбе и не наблюдались в состоянии покоя. В то время как в записях активности GPe полушарий с ДА-дефицитом во время ходьбы были выявлены два

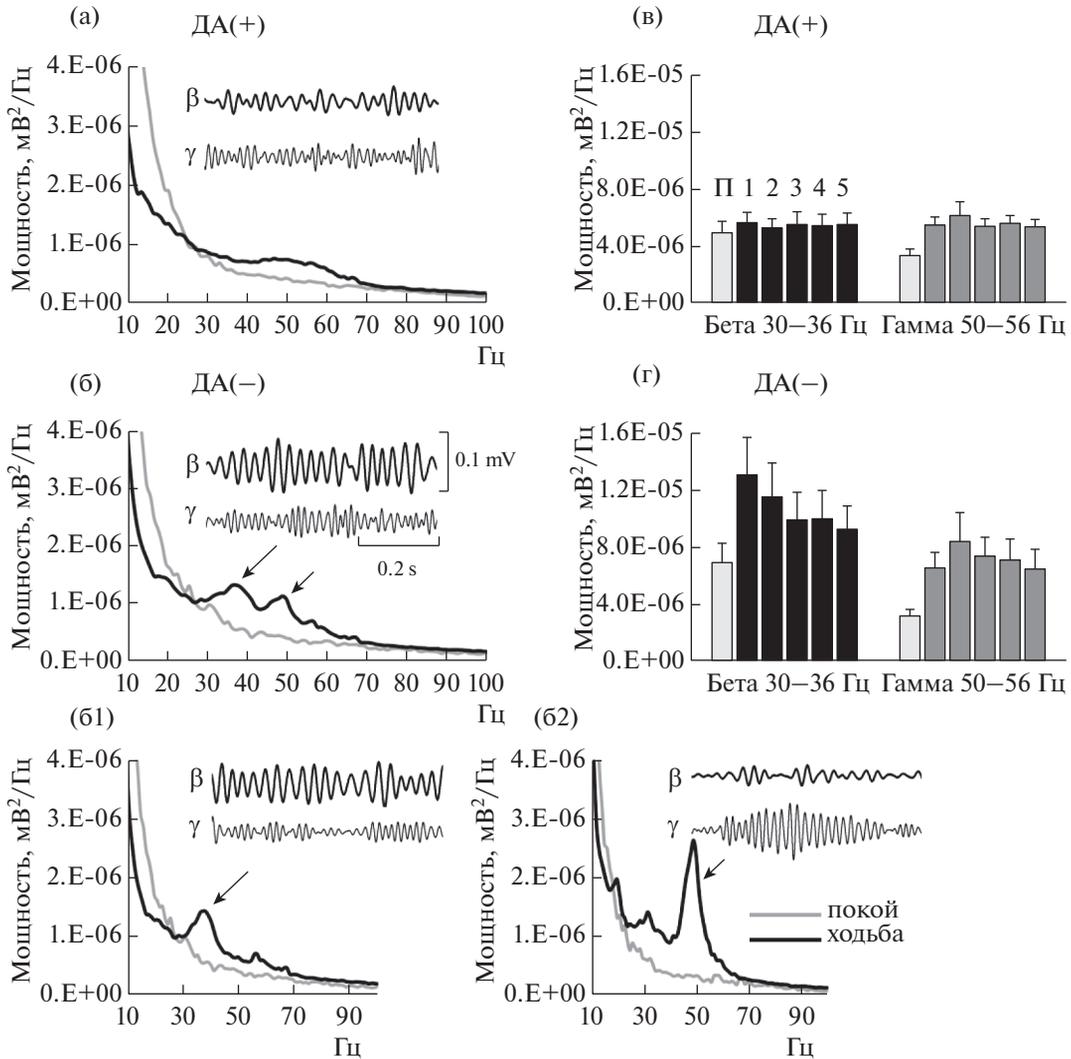


Рис. 1. Одновременная регистрация ЛПП в GPe контрольного DA(+) и полушария с DA-дефицитом DA(-). (а, б): спектры мощности и примеры осцилляций в β - (30–36 Гц) и γ - (50–56 Гц) частотных диапазонах в покое (П) и при ходьбе. На вставках представлены примеры ЛПП, отфильтрованных в β - и γ -частотных диапазонах. (б1): спектры мощности и образцы ЛПП с доминантными β -осцилляциями. (б2): то же в записях с доминантными γ -осцилляциями. Пики обозначены стрелками. (в, г): динамика мощности осцилляций в GPe при ходьбе. Цифрами обозначены 1-минутные интервалы времени.

Fig. 1. Simultaneous recordings of LFP activity from the GPe in control DA(+) and DA-depleted (DA-) hemispheres. (а, б): averaged GPe LFP power spectra and examples LFP recordings filtered in β - (30–36 Hz) and γ - (50–56 Hz) frequency ranges with FIR-digital band pass filters. (б1) and (б2) represent LFP power spectra in the GPe and traces of band pass filtered LFP activity from the channels with dominant β - or γ -oscillations from the DA(-) hemisphere. (в, г): dynamic of total LFP power in β - or γ -frequency ranges in the GPe from rest (R) and walking in the two hemispheres. Numbers above bars represent consequent 60-s epochs of walking.

выраженных спектральных пика: первый в β -диапазоне частот (25–40 Гц, пик 33.6 ± 0.6 Гц), второй в γ -диапазоне (45–60 Гц, пик 51.1 ± 0.4 Гц) (рис. 1 (б)). Мощность ЛПП в β -диапазоне частот в GPe полушарий с DA-дефицитом превышала величину этого показателя в контрольных полушариях в два раза ($11.7 \pm 2.2 \times 10^{-6}$ мВ²/Гц и $6.1 \pm 0.8 \times 10^{-6}$ мВ²/Гц, $p =$

$= 0.036$, U-тест). Отметим, что в полушариях с DA-дефицитом осцилляции в β - и γ -диапазонах нередко регистрировались с разных электродов одного и того же пучка, хотя в ряде случаев в записях с одного электрода присутствовали осцилляции в обоих частотных диапазонах. Учитывая это, можно разделить записи ЛПП из GPe полушарий с DA-дефи-

цитом на две группы (с частичным перекрытием частот) — с доминантными β - (рис. 1 (б1), $n = 4$) и γ -осцилляциями (рис. 1 (б2)), $n = 4$).

Изменения мощности осцилляций в β - и γ -частотных диапазонах в полушариях с ДА-дефицитом имели противоположную направленность (рис. 1(г)). Наибольшая мощность β -осцилляций отмечена в начале движения, и она существенно снижалась при ходьбе. В отличие от β , γ -осцилляции первоначально имели широкий частотный диапазон (45–90 Гц, пик 76.7 ± 1.9 Гц), и они быстро замещались осцилляциями в узком диапазоне частот, 50–56 Гц (пик 51.1 ± 0.4 Гц) с одновременным возрастанием их мощности. Как в контрольном полушарии, так и в полушарии с ДА-дефицитом смещение происходило в течение 1–2 мин после начала ходьбы животного. Отметим, что осцилляции с частотой 50–56 Гц в GPe в контрольных полушариях и полушариях с ДА-дефицитом были стабильны и длительны, присутствуя в течение ~80% времени в первые 200 с ходьбы (158.3 ± 6.8 с и 164.6 ± 6.3 с соответственно). Мощность γ -осцилляций в контрольном полушарии была ниже при ходьбе влево, но достоверно не отличалась от таковой на поврежденной стороне. При движении вправо, когда животные испытывали затруднения, осцилляции в диапазоне ~50 Гц возникали в обоих полушариях раньше, чем при ходьбе влево. При этом мощность γ -осцилляций была выше в полушариях с ДА-дефицитом при ходьбе вправо ($8.5 \pm 2.5 \times 10^{-6}$ мВ²/Гц), чем при ходьбе влево ($6.9 \pm 2.3 \times 10^{-6}$ мВ²/Гц, $p = 0.013$, U-тест).

2. Осцилляторная активность в моторных нейросетях в контрольной группе и у животных с односторонним дефицитом ДА. Для оценки роли GPe в механизмах возникновения и передачи β - и γ -осцилляций в моторных сетях после повреждения ДА-синтезирующих клеток регистрировали ЛПП в MCx и ядрах BG в контроле и у крыс с односторонним ДА-дефицитом. Величины мощности осцилляторной активности в двух частотных диапазонах (β и γ) в GPe сравнивали с мощностью осцилляций в MCx, dStr и SNr, а величины когерентности ЛПП в парах MCx — dStr, MCx — GPe, dStr — GPe, GPe — SNr — со значением когерентности в паре MCx — SNr.

2.1. Усиление мощности осцилляций в моторных сетях при дефиците дофамина. В данной работе при анализе ЛПП в отделах ней-

росети MCx — BG выявлены значительные различия в активности между двумя группами животных, контрольной (ДА+) и с ДА-дефицитом (ДА-) (рис. 2 (а, б)). Установлено, что в полушариях с ДА-дефицитом β -осцилляции (30–36 Гц) возникали во время ходьбы и доминировали в MCx и SNr в 100% случаев, и в 50–88% присутствовали в dStr и GPe (рис. 2 (в)). Наибольшая величина мощности β -осцилляций, нормализованная к осцилляциям в состоянии покоя, выявлена в MCx и SNr (MCx: 4.2 ± 0.3 , $n = 21$; SNr: 3.3 ± 0.4 , $n = 21$), а ее величины в dStr и GPe были значительно ниже (dStr: 1.4 ± 0.8 , $n = 12$; GPe: 1.5 ± 0.8 , $n = 21$; $p < 0.001$, Kruskal–Wallis test). Заметим, что β -осцилляции отсутствовали во всех структурах в состоянии покоя (рис. 2 (б)) и в записях у контрольных животных (рис. 2 (а)). Величины мощности осцилляций в β -диапазоне в записях ЛПП из ядер BG и MCx полушарий с ДА-дефицитом при ходьбе были достоверно выше их величин в контрольных полушариях: MCx ($p < 0.001$, $n = 23$ и 7), SNr ($p < 0.001$, $n = 20$ и 7), GPe ($p < 0.01$, $n = 24$ и 7), dStr ($p < 0.01$, $n = 12$ и 5 соответственно; U-тест; рис. 2 (г)).

Кроме β -осцилляций в dStr и GPe полушарий с ДА-дефицитом выявлено усиление осцилляций в узком γ -частотном диапазоне (50–56 Гц) при ходьбе (рис. 2 (б)). В записях из MCx и SNr γ -осцилляции у животных с ДА-дефицитом не обнаружены (рис. 2 (б)), так же как и в контрольной группе (рис. 2 (а)). При этом в записях из dStr и GPe в контрольной группе во время ходьбы преимущественно регистрировались осцилляции низкой мощности в широком диапазоне γ -частот (45–90 Гц) с краткими эпизодами 50–56 Гц γ -осцилляций. Осцилляции в γ -диапазоне (50–56 Гц) отмечены в 50% записей из GPe и 33% из dStr в контроле, но не обнаружены в MCx и SNr (рис. 2 (в)). Заметим, что в GPe и dStr контрольной группы длительность эпизодов осцилляций с частотой 50–56 Гц в течение первых 200 с ходьбы была в 6.5 раза меньше, чем у животных с ДА-дефицитом (24.5 ± 11.2 с и 159.1 ± 6.5 с соответственно). При этом нормализованная мощность γ -осцилляций (50–56 Гц) в dStr и GPe была выше в полушариях с ДА-дефицитом по сравнению с контрольными (dStr: 2.1 ± 0.1 и 1.3 ± 0.2 соответственно, $p = 0.023$, $n = 12$ и 7; GPe: 3.9 ± 0.4 и 1.6 ± 0.1 соответственно, $p < 0.001$, $n = 24$ и 7; U-тест; рис. 2 (г)).

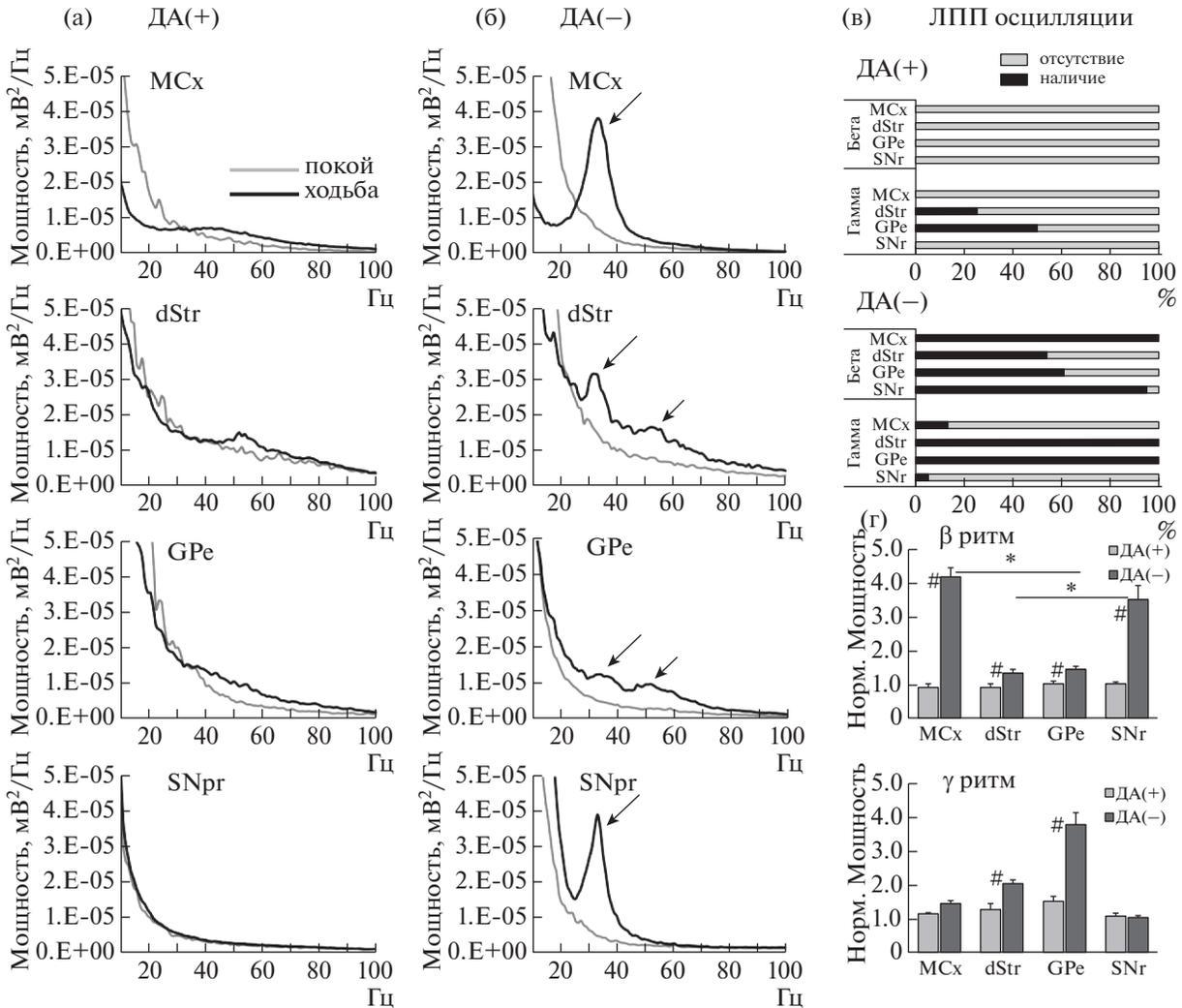


Рис. 2. β - и γ -Осцилляции в МСх и ядрах ВГ в контроле (ДА+) и полушариях с ДА-дефицитом (ДА–). (а, б): спектры мощности осцилляций в отделах моторной нейросети в покое и при ходьбе. Стрелками обозначены пики в β - и γ -частотных диапазонах. (в): наличие ЛПП с осцилляциями в ДА(+) и ДА(–) группах. (г): Нормализованные к состоянию покоя мощности β - и γ -осцилляций в отделах нейросети при ходьбе. * $p < 0.05$, выше в МСх и SNr в сравнении с dStr and GPe в ДА(–); # $p < 0.01$, выше в ДА(–) в сравнении с ДА(+).

Fig. 2. β - and γ -oscillatory activity in the MCx and BG in control group (DA+) and rats with DA-deficit (DA–). (а, б): averaged LFP power spectra in motor circuits in DA(+) and DA(–) groups during rest and treadmill walking. Arrows show peaks in LFP spectra associated with β - or γ -oscillations. (в): histograms indicate % LFP power spectra with prominent oscillations in each node of motor circuits in DA(+) and DA(–) groups. (г): normalized to rest total LFP power of oscillations in the MCx and BG nuclei in DA(+) and DA(–) during walking. * $p < 0.05$, higher in MCx and SNr relative to dStr and GPe in DA(–); # $p < 0.01$, higher in DA(–) relative to DA(+).

2.2. Когерентность осцилляций в моторной нейросети. Возрастание мощности β - и γ -активности в полушариях с ДА-дефицитом сопровождалось увеличением когерентности осцилляций в этих частотных диапазонах между компонентами моторной нейросети (МСх – dStr – GPe – SNr) (рис. 3). Увеличение

когерентности β -осцилляций в полушариях с ДА-дефицитом представлено спектрами когерентности (рис. 3 (а, б)), гистограммами, демонстрирующими наличие (%) когерентных осцилляций во всех парах структур изучаемой нейросети (рис. 3 (б)), и графиками средних величин когерентности (рис. 3 (г)). В состоянии

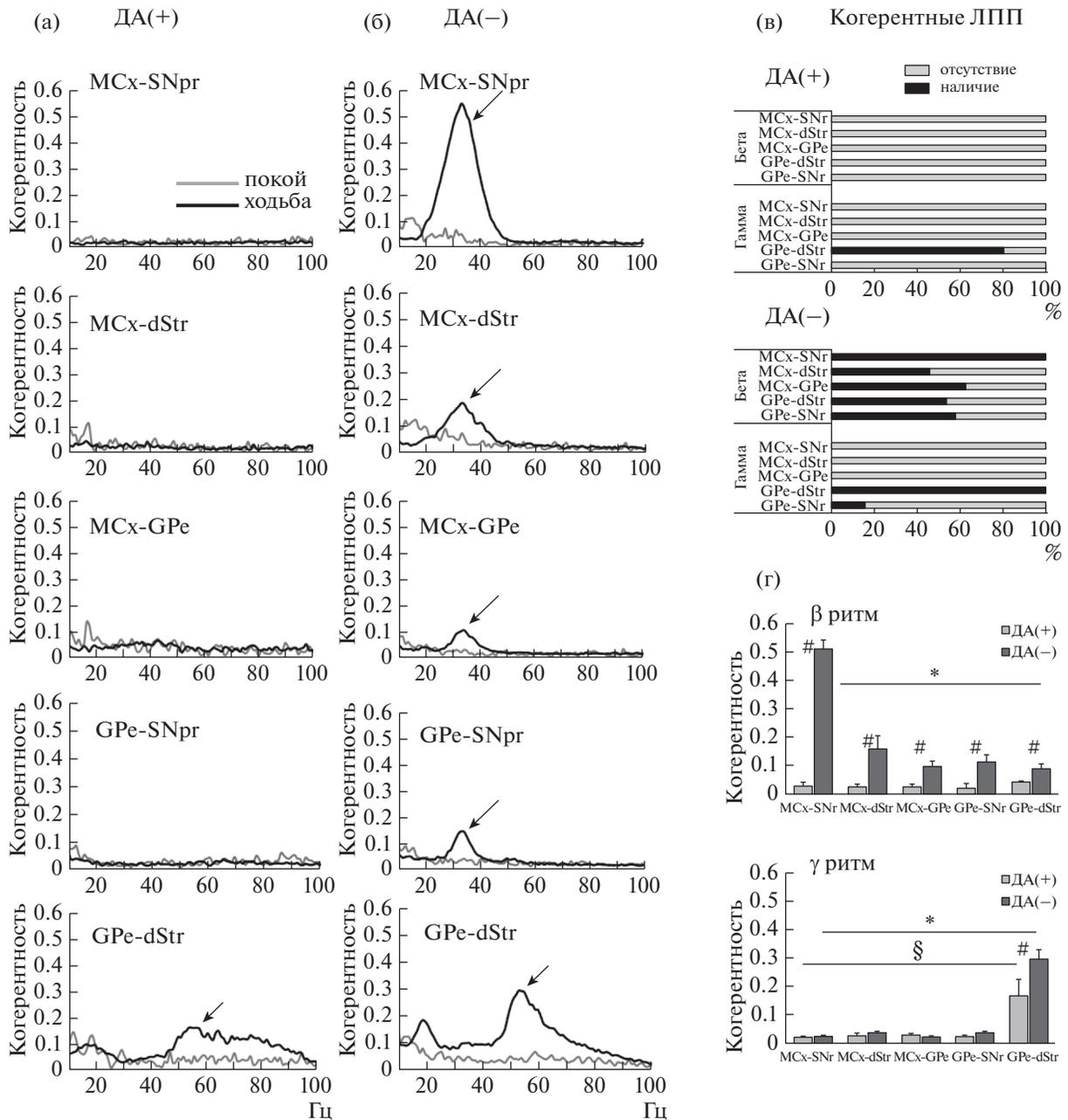


Рис 3. Усиление синхронизации между отделами моторной нейросети в полушариях с ДА-дефицитом. (а, б): спектры когерентности между отделами нейросети в покое и при ходьбе. Стрелки указывают пики когерентности в 2 частотных диапазонах. (в): наличие когерентных ЛПП в парах структур нейросети в ДА(+) и ДА(-) группах. (г): когерентность между отделами нейросети при ходьбе. * $p < 0.05$, выше в парах МСх – SNr (β ритм) и dStr – GPe (γ ритм) в ДА(-) группе; § $p < 0.05$, выше для dStr – GPe (γ ритм) в ДА(+) группе; # $p < 0.01$, выше в ДА(-) в сравнении с ДА(+).

Fig. 3. Increases in LFP coherence between different elements in the motor circuits after loss of dopamine. (a, б) averaged LFP coherence spectra in motor circuits in DA(+) and DA(-) groups during rest and walking. Arrows show peaks in LFP coherence spectra associated with γ -oscillations. (в): histograms indicate the % coherence spectra in pairs from motor circuits with β - or γ -oscillations in DA(+) and DA(-) groups during walking. (г): averaged LFP coherence in pairs from motor circuits in DA(+) and DA(-) groups during walking. * $p < 0.05$, higher in MCx – SNr pair in DA(-) group; * $p < 0.05$, highest in MCx-SNr (β -rhythm) and dStr – GPe (γ -rhythm) in DA(-) group; § $p < 0.05$, highest in dStr – GPe in DA(+) group; # $p < 0.01$ higher in DA(-) relative to DA(+).

покоя и у контрольных животных когерентные β -осцилляции отсутствуют (рис. 3 (а, б)). При ходьбе величина когерентности β -осцилляций возрастала в полушариях с ДА-дефицитом во всех парах изучаемых компонентов нейросети ($p < 0.001$, U-тест). При этом очевидно, что когерентность в паре МСх – SNr значительно выше (0.51 ± 0.03), чем в парах МСх – dStr (0.16 ± 0.05), МСх – GPe (0.1 ± 0.02), GPe – SNr (0.11 ± 0.03) и GPe – dStr (0.09 ± 0.02) ($p < 0.001$, Kruskal–Wallis test) (рис. 3 (а, г)).

В паре GPe – dStr полушарий с ДА-дефицитом, помимо когерентных β -осцилляций, в 100% записей выявлены значительные когерентные γ -осцилляции в узком диапазоне частот (50–56 Гц) (рис. 3 (а, б)). Когерентность γ -осцилляций между dStr и GPe на 14–21-й день после введения нейротоксина была высокой (0.30 ± 0.03) (рис. 3 (б, г)), и ее величина повышалась к 28–35-му дню до 0.39 ± 0.03 . В контроле в 80% записей из dStr и GPe регистрировались когерентные осцилляции в широком диапазоне γ -частот (45–90 Гц), наличие которых подтверждено спектрами когерентности (рис. 3 (а)) и представлено на графиках их средних величин (рис. 3 (г)). При этом расчетные величины когерентности для диапазона частот в контроле (0.17 ± 0.06) были выше порогового уровня, но достоверно ниже соответствующих величин в полушариях с ДА-дефицитом (0.30 ± 0.03 , $p < 0.05$, t-тест). В других парах структур моторной сети как в контроле, так и при ДА-дефиците когерентные γ -осцилляции в диапазоне 50–56 Гц отсутствовали.

2.3. Влияние стимуляции дофаминергических рецепторов. Для того чтобы показать, что возникновение синхронизованной в β -частотном диапазоне активности в ядрах BG связано с утратой способности нейронов SNc синтезировать ДА, мы вводили леводопу. Опыты выполнены через 21–35 дней после повреждения ДА-синтезирующих нейронов ($n = 23$). Леводопа значительно снижала мощность и когерентность β -осцилляций в МСх и ядрах BG при ходьбе, как и выраженность и когерентность γ -осцилляций в dStr и GPe в диапазоне 50–56 Гц. При этом в записях из GPe у 6 из 13 животных с ДА-дефицитом снижение мощности 50–56 Гц γ -осцилляций (пик 53.1 ± 0.6 Гц) сопровождалось одновременным восстановлением паттерна 45–90 Гц γ -осцилляций (пик 73.1 ± 1.7 Гц), сход-

ным с записями ЛПП в контроле. Спектры мощности осцилляций до и после введения леводопы представлены на рис. 4 (а), а спектры когерентности – на рис. 4 (б). Значительное снижение когерентности осцилляций наблюдалось при ДА-дефиците во всех парах моторной нейросети и подтверждалось уменьшением числа спектров с когерентными осцилляциями (рис. 4 (в)), а также снижением средних величин когерентности (рис. 4 (г)).

Используя круговой тредмилл, можно количественно оценить степень двигательных нарушений и выявить эффект заместительной терапии леводопой у животных с ДА-дефицитом. Крысы контрольной группы идут равномерно в круговом тредмилле (рис. 4 (д)) влево и вправо, что подтверждается одинаковыми величинами отношения числа шагов при ходьбе (0.93 ± 0.01 и 0.98 ± 0.01 соответственно, рис. 4 (и), см. ДА+) и 100%-й завершенностью 30-секундных проходов (рис. 4 (ж), см. ДА+). После одностороннего повреждения ДА-нейронов величина отношения числа шагов при ходьбе вправо значительно уменьшалась (0.51 ± 0.05 , $p < 0.001$, 2-way ANOVA; рис. 4 (и), см. ДА–), а также снижалось до 42% число завершенных 30-секундных проходов (рис. 4 (ж), см. ДА–). Леводопа снижала мощность β - и γ -осцилляций в звеньях моторной нейросети, и животные могли идти в направлении по часовой стрелке (вправо), а отношение числа шагов при ходьбе вправо и влево было соответственно 0.87 ± 0.02 и 0.97 ± 0.01 , $p > 0.05$ (рис. 4 (и), см. ЛД+). При этом число завершенных 30-секундных проходов вправо приближалось к 100% (рис. 4 (ж), см. ЛД+).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В экспериментальной модели БП мы изучали роль GPe в возникновении и распространении синхронизованной осцилляторной активности в моторных нейросетях, появляющейся после повреждения ДА-синтезирующих клеток SNc. В контрольной группе и у крыс с БП регистрировали ЛПП в МСх и ядрах BG в покое и при ходьбе. Анализ ЛПП в МСх и ядрах BG показал, что в структурах полушарий с ДА-дефицитом при ходьбе, но не в состоянии покоя или в интактном мозге, возникают aberrantные β -осцилляции (30–36 Гц). Мощность и когерентность осцилляций были наибольшими в МСх и SNr, в то время как

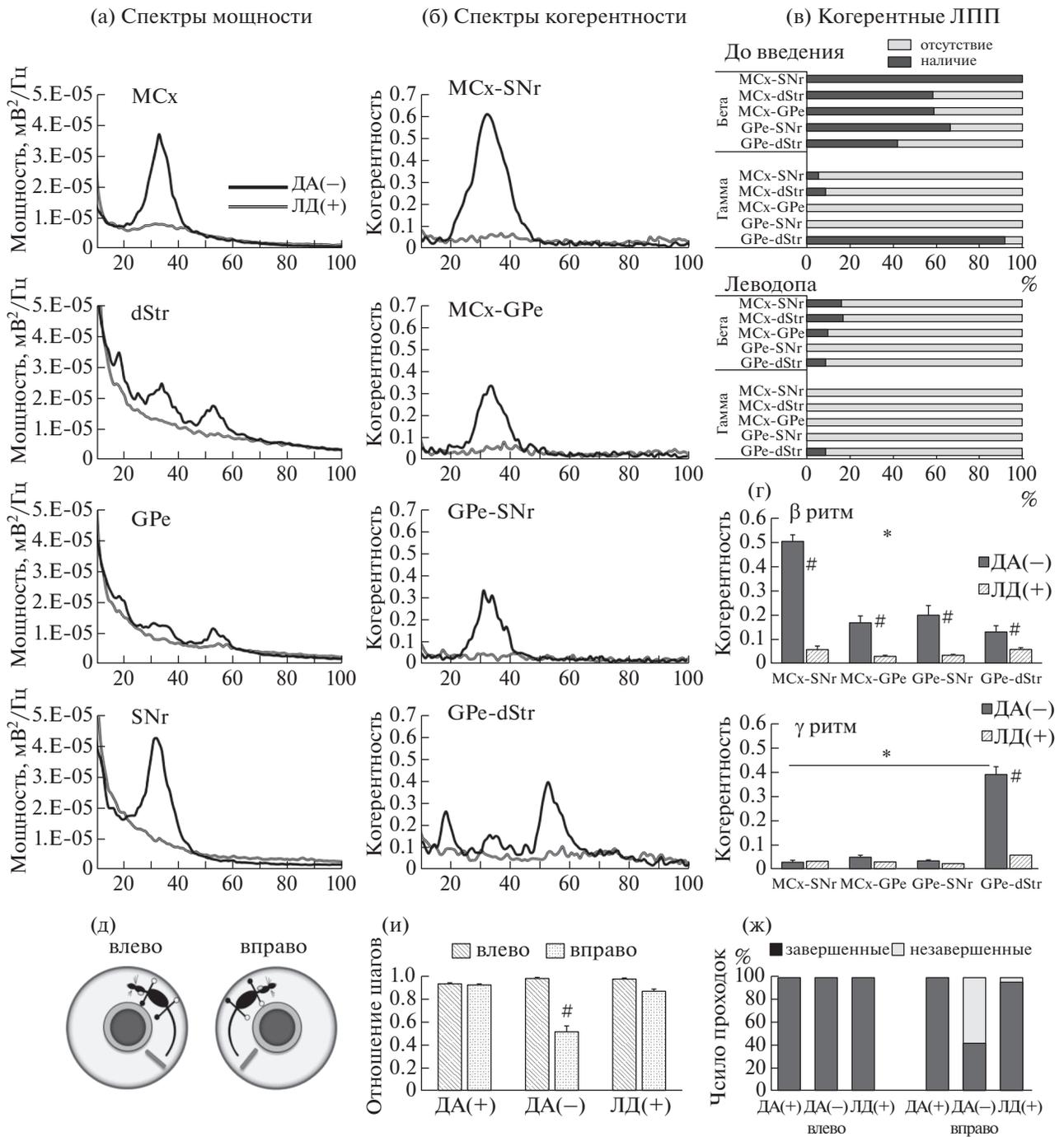


Рис. 4. Влияние стимуляции DA-рецепторов при введении леводопы (ЛД+) на осцилляции в моторной нейросети и выраженность двигательных нарушений при DA-дефиците. (а): спектры мощности до и после ЛД+. (б): спектры когерентности между отделами нейросети при тех же условиях. (в): наличие когерентных ЛПП до и после ЛД+. (г): когерентность между отделами нейросети в DA(-) группе до и после ЛД+. **p* < 0.05, выше в парах MCx – SNr (β ритм) и dStr – GPe (γ ритм) в DA(-) группе; #*p* < 0.05, снижение после ЛД+. (д): Оценка двигательного дефицита при ходьбе в круговом тредмилле. Сторона повреждения и пораженные лапы обозначены белыми кружками. (е): отношение числа шагов при ходьбе влево и вправо в DA(+), DA(-) и ЛД(+) группах. #*p* < 0.05, ниже при ходьбе влево в DA(-) группе. (ж): % завершенных 30-секундных проходов.

Fig. 4. Effects of levodopa (LD+) induced dopamine receptors stimulation on LFP synchronization and treadmill walking in DA(-) group. (a): LFP power spectra before and after LD(+). (б): LFP coherence spectra in motor circuit under the same conditions. (в): Histograms indicate the % coherence spectra with oscillations before and after LD(+). (г): Averaged LFP coherence before and after LD(+). **p* < 0.05, the same as in Fig. 3 (г); #*p* < 0.05, higher before relative to LD(+). (д): Experimental design for motor behavior scoring. Affected paws and DA(-) hemisphere are indicated by open circles. (е): Step count ratios during walking in DA(+), DA(-) groups and following LD(+). #*p* < 0.05, lower as walking to the right in DA(-) group. (ж): % completed walking trials.

выраженность осцилляций в dStr и GPe была ниже, как и величины их когерентности с MCx и SNr. Помимо β -осцилляций выявлена синхронная γ -активность в диапазоне 50–56 Гц при ходьбе, исключительно в dStr и GPe. В MCx и SNr осцилляции в γ -диапазоне отсутствовали. В ЛПП dStr и GPe у контрольных животных при ходьбе регистрировались осцилляции низкой мощности и в более широком диапазоне γ -частот (45–90 Гц).

Вклад GPe в процесс генерации и распространения β -частотных осцилляций. β -Осцилляции, регистрируемые у пациентов с БП, часто ассоциируют с возникновением таких симптомов, как тремор, ригидность, акинезия и брадикинезия (Weinberger et al., 2009). Предполагается, что в генерации β -активности участвует реципроктная микросеть STN – GPe (Plenz, Kita, 1999; Mallet et al., 2008; Tachibana et al., 2011; Koelman, Lowery, 2019), а моторный неокортекс способствует усилению их мощности и распространению этой активности в нейросети BG – таламус – MCx (Sharott et al., 2018; West et al., 2018; Vaaske et al., 2020; de la Crompe et al., 2020). GPe имеет обширные реципроктные связи с моторными отделами неокортекса и всеми ядрами BG (Chen et al., 2015; Saunders et al., 2015; Abecassis et al., 2019). В силу центрального расположения оно может вносить существенный вклад в осцилляционную активность в моторных нейросетях, контролирующей локомоцию (рис. 5). В последнее время отношение к роли GPe в работе моторных нейросетей существенно изменилось – от оценки его как простого передаточного звена информационного потока от моторной коры и стриатума к выходным ядрам – SNr/GPi (Albin et al., 1989; Hernandez et al., 2015) до признания его центральным и интегративным звеном в системе BG (Kita, 2007; Gittis et al., 2014; Mastro et al., 2017; de la Crompe et al., 2020; Dong et al., 2021).

Предполагается, что дихотомическая организация нейронных популяций в GPe играет заметную роль в генерации и проведении β -осцилляций при БП (Mallet et al., 2012; Mastro et al., 2014, 2017; Abdi et al., 2015; Ramukcu et al., 2020). Детально описаны две группы нейронов в GPe: быстроразряжающиеся прототипные (Pro-GPe) и низкочастотные аркипаллидальные (Ark-GPe). Активности этих групп нейронов находятся в противофазе. Каждая субпопуляция нейро-

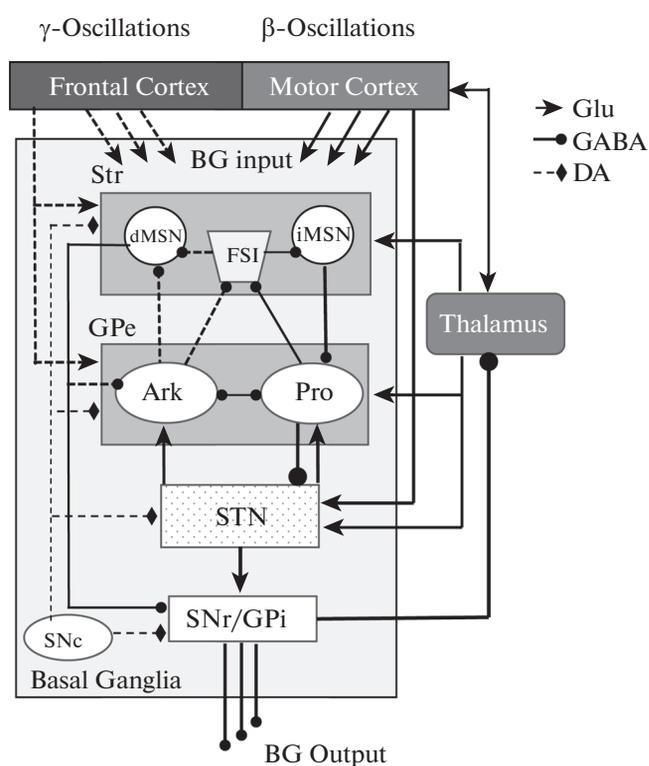


Рис. 5. Схема связей между отделами неокортекса и ядрами базальных ганглиев у крыс. GPe входит в состав двух основных моторных нейросетей: MCx – базальные ядра – таламо-кортикальная сеть (сплошная линия), включающая Pro-GPe нейроны как ключевой элемент непрямого стриопаллидарного пути, и FCx – стриопаллидарная сеть (пунктирная линия), включающая Ark-GPe-нейроны с их возвратными тормозными проекциями к FSI и MSNs стриатума. STN контролирует активность Pro и Ark GPe-нейронов. Сокращения: DA – дофаминергические; GABA – ГАМК-ергические и Glu – глутаматергические проекции, FCx – фронтальная кора.

Fig. 5. Schematic representation of main connections of the BG – neocortex network of the rodent brain. GPe connectivity comprises the two major neuronal motor circuits: (1) the MCx – BG – thalamocortical with Pro-GPe and (2) the FCx – striato-pallidal with Ark-GPe, which are interlinked with the STN. Dopaminergic (DA) – GABAergic (GABA), and glutamatergic (Glu) projections are depicted by diamond, arrow and circuit heads, respectively. FCx – frontal neocortex.

нов GPe вносит специфический вклад в контроль двигательной активности. Pro-GPe нейроны, экспрессирующие парвальбумин и транскрипционные факторы Nkx2.1 и Lhx6 (Abdi et al., 2015; Dodson et al., 2015; Hernandez et al., 2015; Abrahao, Lovinger, 2018), в основ-

ном проецируются на субталамическое ядро и выходные ядра BG. Предполагается, что они участвуют в генерации β -активности в паре GPe – STN и ее распространении через выходные ядра базальных ганглиев, GPi и SNr, на моторные ядра таламуса и неокортекс (Saunders et al., 2015; Mallet et al., 2019).

В целом не ясно, какие звенья моторной сети вносят принципиальный вклад в процесс генерации и распространения β -активности: MCx и ее проекции к BG (Sharott et al., 2018), микросети STN – GPe (Bevan et al., 2002; Tachibana et al., 2011; Koelman, Lowery, 2019) и dStr – GPe (McCarthy et al., 2011; Corbit et al., 2016) или более широкая нейросеть, включающая таламус (Nevado-Holdago et al., 2014; Brazhnik et al., 2016; Singh, 2018). Результаты нашей работы показывают, что когерентные β -осцилляции присутствуют во всех звеньях нейросети BG – MCx при дефиците ДА, и их мощность со временем возрастает. Данные, полученные при регистрации активности в MCx и ядрах BG, выявили наибольшую мощность β -осцилляций в MCx и SNr, напрямую связанных со структурами, контролирующими локомоцию. С другой стороны, мощность β -осцилляций в dStr, получающего информацию от моторной коры и GPe, была низкой, как и величины когерентности β -осцилляций в этих ядрах с активностью в MCx и SNr в β -частотном диапазоне.

В соответствии с ранними работами о наличии аберрантной β -активности в MCx и SNr (Brazhnik et al., 2012; 2016), а также в STN у крыс с ДА-дефицитом (Delaville et al., 2015), результаты этого исследования во многом подтверждают предположение о ключевой роли гиперпрямого пути от MCx к STN в генерации и распространении патологической β -активности по моторной сети (Nambu et al., 2002; Polyakova et al., 2020). Данные о том, что мощность β -осцилляций в MCx и SNr наибольшая, подтверждают предположение о преимущественном вкладе гиперпрямого пути (MCx – STN – SNr) в передачу β -активности, в то время как участие dStr и GPe в генерации и распространении β -ритмов минимально. Сильным аргументом в пользу этого предположения служит и тот факт, что β -активность в моторной коре является ведущей по отношению к β -активности в субталамическом ядре у пациентов с БП (Litvak et al., 2011; Sharott et al., 2018) и у животных с экспериментальной БП (Sharott et al. 2005; Polyako-

va et al., 2020). Отметим, что моторный таламус, получающий моносинаптические связи от SNr и посылающий прямые связи к MCx, является необходимым звеном в BG – таламо-кортикальной цепи, вовлеченной в проведение β -осцилляций (Nevado-Holgado et al., 2014; Brazhnik et al., 2016).

Вклад нейронной сети GPe – dStr в процесс усиления γ -осцилляций при дефиците дофамина. Мы показали, что при ходьбе у крыс с дефицитом ДА в GPe и dStr регистрируется устойчивая ритмическая активность в узком γ -диапазоне 50–56 Гц. Мощность этих осцилляций была значительна, как и величина когерентности, по сравнению с контрольной группой, где в ЛПП выявлены осцилляции низкой мощности в широком диапазоне γ -частот (45–90 Гц). Отметим, что в записях MCx и SNr в полушариях с ДА-дефицитом γ -осцилляции 50–56 Гц отсутствовали. Какова же природа γ -осцилляторной активности у животных с экспериментальной БП?

Ключевым компонентом сети ядер BG считается стриато-паллидальный путь, анатомические проекции которого хорошо изучены, но его роль до сих пор не ясна. Проекционные нейроны стриатума (MSNs) получают информацию от MCx и передают ее на выходное звено BG, GPi/SNr, через прямой стриато-нигральный путь (dMSNs), или к тем же ядрам опосредованно с переключением в GPe (Pro-GPe нейроны) – стриато-паллидальный не прямой путь (iMSNs). Вторая популяция GPe нейронов, Ark-GPe, экспрессирующие проэнкефалин (Mallet et al., 2012) и транскрипционные факторы FoxP2 и Npas1 (Abdi et al., 2015; Hernandez et al., 2015; Hegeman et al., 2016; Abrahao, Lovinger, 2018; Pamukcu et al., 2020), получает сигнал по коллатералям от проходящего dMSNs (Ketzel, Silberberg, 2021) и за счет обратных проекций к стриатуму способна подавлять или усиливать активность его нейронов и, таким образом, регулировать степень их участия в передаче информации на выходные ядра BG, GPi/SNr и в контроле локомоции (Glajch et al., 2016; Mallet et al., 2016; Chuhma, 2021).

Нами установлено, что активность в GPe у животных с ДА-дефицитом представлена по крайней мере двумя частотными диапазонами – бета (30–36 Гц) и гамма (50–56 Гц). Природа синхронной γ -активности в диапазоне 50–56 Гц заслуживает особого внимания в связи с тем, что ее значительное усиление

совпадает по времени с возникновением β -осцилляций у животных с БП. Кроме того, γ -активность 50–56 Гц в полушариях с ДА-дефицитом, как и в случае с β -осцилляциями, эффективно устранялась или значительно снижалась при введении леводопы с восстановлением контрольного паттерна активности (45–90 Гц) и нормальной локомоции, что указывает на очевидную связь усиления этого ритма с нарушением двигательной функции у животных с БП.

Результаты морфологических исследований позволяют предположить, что обратные проекции от Ark-GPe-нейронов к стриатуму контролируют активность проекционных нейронов (MSNs) и высокочастотных интернейронов (FSI) стриатума (Berke, 2009; Mastro et al., 2014; 2017). Показано, что спайковая активность FSI имеет высокую корреляцию с ЛППП стриатума в диапазоне γ -частот (см. Berke, 2009), а их локальная оптостимуляция способна запустить осцилляции в γ -частотном диапазоне (Cardin et al., 2009). Наличие γ -осцилляций обнаружено также у части проекционных нейронов стриатума (Lemaire et al., 2012). Данные, полученные на моделях моторных сетей с абберрантной синхронизацией, сходной с наблюдаемой при БП, свидетельствуют, что для возникновения и проведения по нейронной сети BG осцилляторной активности необходимо взаимодействие между GPe- и FSI-нейронами стриатума (Corbit et al., 2016). Это в определенной степени подтверждает участие GPe в проведении γ -осцилляций к dStr и их усиление при ДА-дефиците.

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют, что нарушения процессов планирования и осуществления действия (исполнительная функция) вносят значительный вклад в возникновение специфической двигательной симптоматики при БП — застывание (FoG), неспособность начать движение (акинезия) или изменить его направление. В работах последних лет показана связь между развитием FoG и дисфункцией фронтальных и префронтальных отделов неокортекса при БП (Maidan et al., 2015, Belluscio et al., 2019). Активность во фронтальных и префронтальных отделах неокортекса у контрольных животных характеризуется наличием γ -осцилляций в диапазоне 40–90 Гц (см. обзор Berke, 2009), которые могут контролировать функцию проекционных отделов моз-

га, в частности, ядер BG (Smith et al., 2016; Choi et al., 2019; McGregor et al., 2019). Усиление мощности и длительности γ -осцилляций (50–56 Гц), регистрируемых в dStr и GPe у животных с ДА-дефицитом, по времени совпадает с появлением двигательных нарушений (акинезии, застывания), что может быть специфической характеристикой дисфункции в сети фронтальная кора — стриато-паллидарная система при БП.

На основании представленных результатов можно считать, что при дефиците дофамина меняется баланс в функционировании отдельных элементов нейронных сетей, включающих различные отделы неокортекса и ядер BG. Следствием этого являются возникновение и распространение когерентных осцилляций в моторных нейросетях. Выявленные различия между двумя типами активности в GPe с ДА-дефицитом (β - и γ -осцилляции) предполагают наличие в нем двух нейронных популяций, Pro-GPe и Ark-GPe, которые участвуют в работе разных моторных сетей, контролирующих различные аспекты процесса движения. Высокосинхронизованная β -активность, обнаруженная при БП во всех звеньях *MCx — BG — таламо-кортикальной* нейросети и наиболее выраженная в MCx и SNr, в основном ассоциируется с возникновением брадикинезии. В то время как усиленная по мощности и продолжительности 50–56 Гц γ -активность в dStr и GPe у крыс с ДА-дефицитом может быть характеристикой состояния *кортико-стриато-паллидарной* нейросети, связанной с появлением специфических двигательных симптомов (акинезия, застывание) в ситуациях, когда нарушена исполнительная функция.

ВЫВОДЫ

1. В норме активность MCx и ядер базальных ганглиев, включая GPe, не синхронизирована, что обеспечивает координированную работу моторных нейросетей, контролирующей локомоцию.
2. Утрата ДА при БП сопровождается появлением когерентных осцилляций в MCx, GPe и других ядрах BG и приводит к нарушениям движения.
3. При дефиците ДА активность в GPe представлена осцилляциями в двух частотных диапазонах, β (30–36 Гц) и γ (50–56 Гц), что указывает на наличие в GPe по крайней

мере двух, отличающихся по свойствам, нейронных групп.

4. β -Осцилляции, связанные с развитием брадикинезии, замедленностью движений и мышечной ригидностью при БП, имеют наибольшую мощность в МСх и SNr, а в GPe и dSTR их мощность значительно ниже, что предполагает минимальную роль этих ядер в передаче β -ритма в моторных нейросетях.

5. С другой стороны, усиление когерентной 50–56 Гц γ -активности в GPe и dSTR, но не в МСх и SNr, может быть связано с другими типами двигательных нарушений при БП – акинезией, неспособностью начать движение.

6. Наличие β - и γ -осцилляторной активности в GPe полушарий с ДА-дефицитом свидетельствует о сложности организации моторных нейросетей, контролируемых в норме различные аспекты локомоции.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-015-0048.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abdi A., Mallet N., Mohamed F.Y., Sharott A., Dodson P.D., Nakamura K.C., Suri S., Avery S.V., Larvin J.T., Garas F.N., Garas S.N., Vinciati F., Morin S., Bezard E., Baufreton J., Magill P.J.* Prototypic and Arky pallidal Neurons in the Dopamine-Intact External Globus Pallidus. *J. Neurosci.* 2015. 17: 6667–6688.
- Abecassis Z.A., Berceau B.L., Win P.H., García D., Xenias H.S., Cui Q., Pamukcu A., Cherian S., Hernández V.M., Chon U., Lim B.K., Kim Y., Justice N.J., Awatramani R., Hooks B.M., Gerfen C.R., Boca S.M., Chan C.S.* Npas1+-Nkx2.1+ Neurons Are an Integral Part of the Cortico-pallido-cortical Loop. *J. Neurosci.* 2020. 4: 743–768.
- Abraham K.P., Lovinger D.M.* Classification of GABAergic neuron subtypes from the globus pallidus using wild-type and transgenic mice. *J. Physiol.* 2018. 596: 4219–4235.
- Albin R.L., Young A.B., Penney J.B.* The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989. 12: 366–375.
- Avila I., Parr-Brownlie L.C., Brazhnik E., Castañeda E., Bergstrom D.A., Walters J.R.* Beta frequency synchronization in basal ganglia output during rest and walk in a hemiparkinsonian rat. *Exp. Neurol.* 2010. 2: 307–319.
- Baaske M.K., Kormann E., Holt A.B., Gulberti A., McNamara C.G., Pötter-Nerger M., Westphal M., Engel A.K., Hamel W., Brown P., Sharott A.* Parkinson's disease uncovers an underlying sensitivity of subthalamic nucleus neurons to beta-frequency cortical input in vivo. *Neurobiol. Dis.* 2020. 146: 105–119.
- Belluscio V., Stuart S., Bergamini E., Vannozzi G., Mancini M.* The Association between Prefrontal Cortex Activity and Turning Behavior in People with and without Freezing of Gait. *Neuroscience.* 2019. 416: 168–176.
- Berke J.D.* Fast oscillations in cortical-striatal networks switch frequency following rewarding events and stimulant drugs. *Eur. J. Neurosci.* 2009. 30: 848–859.
- Bevan M.D., Magill P.J., Terman D., Bolam J.P., Wilson C.J.* Review. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends Neurosci.* 2002. 10: 525–531.
- Brazhnik E., Cruz A.V., Avila I., Wahba M.I., Novikov N., Ilieva N.M., McCoy A.J., Gerber C., Walters J.R.* State-dependent spike and local field synchronization between motor cortex and substantia nigra in hemiparkinsonian rats. *J. Neurosci.* 2012. 32: 7869–7880.
- Brazhnik E., McCoy A.J., Novikov N., Hatch C.E., Walters J.R.* Ventral medial thalamic nucleus promotes synchronization of increased high beta oscillatory activity in the basal ganglia-thalamocortical Network of the hemiparkinsonian rat. *J. Neurosci.* 2016. 36: 4196–4208.
- Brittain J.S., Sharott A., Brown P.* The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. *Eur. J. Neurosci.* 2014. 39: 1951–1959.
- Brown P.* Bad oscillations in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2006. 70: 27–30.
- Cacciola A., Milardi D., Bertino S., Basile G.A., Calamuneri A., Chillemi G., Rizzo G., Anastasi G., Quartarone A.* Structural connectivity-based topography of the human globus pallidus: Implications for therapeutic targeting in movement disorders. *Mov. Disord.* 2019. 7: 987–996.
- Cardin J.A., Carlén M., Meletis K., Knoblich U., Zhang F., Deisseroth K., Tsai L.H., Moore C.I.* Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature.* 2009. 459: 663–667.
- Chen M.C., Ferrari L., Sacchet M.D., Foland-Ross L.C., Qiu M-H., Gotlib I.H., Fuller P.M., Arrigoni E., Lu J.* Identification of a direct GABAergic pallidocortical pathway in rodents. *Eur. J. Neurosci. Mov Disord.* 2015. 30: 293–295.
- Choi K., Holly E., Davatolhagh M.F., Beier K.T., Fucillo M.V.* Integrated anatomical and physiological mapping of striatal afferent projections. *Eur J Neurosci.* 2019; 49 (5): 623–636.

- Chuhma N.* Functional Connectome Analysis of the Striatum with Optogenetics. *Adv Exp Med Biol.* 2021. 1293: 417–428.
- Corbit V.L., Whalen T.C., Zitelli K.T., Crilly S.Y., Rubin J.E., Gittis A.H.* Pallidostriatal projections promote β oscillations in a dopamine-depleted biophysical network model. *J. Neurosci.* 2016. 2: 5556–5571.
- de la Crompe B., Aristieta A., Leblois A., Elsherbiny S., Boraud T., Mallet N.P.* The globus pallidus orchestrates abnormal network dynamics in a model of Parkinsonism. *Nat. Commun.* 2020. 11: 1570–1584.
- Dejean C.A., Le Moine C., Bioulac B., Gross C.E., Boraud T.* Evolution of the dynamic properties of the cortex-basal ganglia network after dopaminergic depletion in rats. *Neurobiol. Dis.* 2012. 2: 402–413.
- Delaville C., McCoy A.J., Gerber C.M., Cruz A.V., Walters J.R.* Subthalamic nucleus activity in the awake hemiparkinsonian rat: relationships with motor and cognitive networks. *J. Neurosci.* 2015. 17: 6918–6930.
- Dodson P.D., Larvin J.T., Duffell J.M., Garas F.N., Doig N.M., Kessar N., Duguid I.C., Bogacz R., Butt S.J., Magill P.J.* Distinct developmental origins manifest in the specialized encoding of movement by adult neurons of the external globus pallidus. *Neuron.* 2015. 86: 501–513.
- Eid L., Parent M.* Morphological evidence for dopamine interactions with pallidal neurons in primates. *Front. Neuroanat.* 2015. 9: 1–14.
- Gauthier J., Parent M., Levesque M., Parent A.* The axonal arborization of single nigrostriatal neurons in rats. *Brain Res.* 1999. 834: 228–232.
- Gittis A.H., Berke J.D., Bevan M.D., Chan C.S., Mallet N., Morrow M.M., Schmidt R.* New roles for the external globus pallidus in basal ganglia circuits and behavior. *J. Neurosci.* 2014. 34: 15178–15183.
- Glajch K.E., Kever D.A., Hegeman D.J., Cui Q., Xenias H.S., Augustine E.C., Hernández V.M., Verma N., Huang T.Y., Luo M., Justice N.J., Chan C.S.* Npas1+ Pallidal Neurons Target Striatal Projection Neurons. *J. Neurosci.* 2016. 36: 5472–5488.
- Grewal S.S., Holanda V.M., Middlebrook E.Y.* Cortico-pallidal Connectome of the Globus Pallidus Externus in Humans: An Exploratory Study of Structural Connectivity Using Probabilistic Diffusion Tractography. *Am. J. Neuroradiol.* 2018. 11: 2120–2125.
- Hegeman D.J., Hong E.S., Hernández V.M., Chan C.* The External Globus Pallidus: Progress and Perspectives. *Eur. J. Neurosci.* 2016. 10: 1239–1265.
- Hernández V.M., Hegeman D.J., Cui Q., Kever D.A., Fiske M.P., Glajch K.E., Pitt J.E., Huang T.Y., Justice N.J., Chan C.S.* Parvalbumin+ Neurons and Npas1+ Neurons Are Distinct Neuron Classes in the Mouse External Globus Pallidus. *J. Neurosci.* 2015. 35: 11830–11847.
- Karube F., Takahashi S., Kobayashi K., Fujiyama F.* Motor cortex can directly drive the globus pallidus neurons in a projection neuron type-dependent manner in the rat. *Elife.* 2019; 8: e49511.
- Ketzev M., Silberberg G.* Differential Synaptic Input to External Globus Pallidus Neuronal Subpopulations In Vivo. *Neuron.* 2021 Feb 3; 109 (3): 516–529.
- Kita H.* (2007). Globus pallidus external segment. *Prog. Brain Res.* 2007. 160: 111–133.
- Koelman L.A., Lowery M.M.* Beta-Band Resonance and Intrinsic Oscillations in a Biophysically Detailed Model of the Subthalamic Nucleus-Globus Pallidus Network. *Front. Comput. Neurosci.* 2019. 13: 1–24.
- Lemaire N., Hernández L.F., Hu D., Kubota Y., Howe M.W., Graybiel A.M.* Effects of dopamine depletion on LFP oscillations in striatum are task- and learning-dependent and selectively reversed by L-DOPA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2012. 109: 18126–18131.
- Litvak V., Jha A., Eusebio A., Oostenveld R., Foltynie T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M.I., Friston K., Brown P.* Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2011.134: 359–374.
- Maidan I., Bernad-Elazari H., Gazit E., Giladi N., Hausdorff J.M., Mirelman A.* Changes in oxygenated hemoglobin link freezing of gait to frontal activation in patients with Parkinson disease: an fNIRS study of transient motor-cognitive failures. *J. Neurol.* 2015. 4: 899–908.
- Mallet N., Delgado L., Chazalon M., Miguez C., Baudreton J.* Cellular and Synaptic Dysfunctions in Parkinson's Disease: Stepping Out of the Striatum Cells. 2019. 9: 1005.
- Mallet N., Micklem B.R., Henny P., Brown M.T., Williams C., Bolam J.P., Nakamura K.C., Magill P.J.* Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron* 2012. 74: 1075–1086.
- Mallet N., Pogosyan A., Marton L.F., Bolam J.P., Brown P., Magill P.J.* Parkinsonian Beta Oscillations in the External Globus Pallidus and Their Relationship with Subthalamic Nucleus Activity. *J. Neurosci.* 2008. 52: 14245–14258.
- Mallet N., Schmidt R., Leventhal D., Chen F., Amer N., Boraud T., Berke J.D.* Arkypallidal Cells Send a Stop Signal to Striatum. *Neuron.* 2016. 89: 308–316.
- Mastro K.J., Bouchard R.S., Holt H.A., Gittis A.H.* Transgenic mouse lines subdivide external segment of the globus pallidus (GPe) neurons and reveal distinct GPe output pathways. *J. Neurosci.* 2014. 34: 2087–2099.

- Mastro K.J., Zitelli K.T., Willard A.M., Leblanc K.H., Kravitz A.V., Gittis A.H.* Cell-specific pallidal intervention induces long-lasting motor recovery in dopamine-depleted mice. *Nat. Neurosci.* 2017. 20: 815–823.
- McCarthy M.M., Moore-Kochlacs C., Gu X., Boyden E.S., Han X., Kopell N.* Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011. 108: 11620–11625.
- McGregor M.M., McKinsey G.L., Girasole A.E., Bair-Marshall C.J., Rubenstein J.L.R., Nelson A.B.* Functionally Distinct Connectivity of Developmentally Targeted Striosome Neurons. *Cell Rep.* 2019. 29(6): 1419–1428.
- Nambu A., Tokuno H., Takada M.* Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res.* 2002. 2:111–117.
- Neumann W.J., Degen K., Schneider G.H., Brücke C., Huebl J., Brown P., Kühn A.A.* Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2016. 31:1748–1751.
- Nevado-Holgado A.J., Mallet N., Magill P.J., Bogacz R.* Effective connectivity of the subthalamic nucleus–globus pallidus network during Parkinsonian oscillations. *J. Physiol.* 2014. 592 (Pt 7): 1429–1455.
- Pamukcu A., Cui Q., Xenias H.S., Berceau B.L., Augustine E.C., Fan I., Chalasani S., Hantman A.W., Lerner T.N., Boca S.M., Chan C.S.* Parvalbumin (+) and Npas1(+) Pallidal Neurons Have Distinct Circuit Topology and Function. *J. Neurosci.* 2020. 40: 7855–7876.
- Parent A., Hazrati L.N.* Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1995. 1: 91–127.
- Plenz D., Kital S.T.* A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and external globus pallidus. *Nature.* 1999. 6745: 677–682.
- Pogosyan A., Yoshida F., Chen C.C., Martinez-Torres I., Foltynie T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M.I., Brown P.* Parkinsonian impairment correlates with spatially extensive subthalamic oscillatory synchronization. *Neuroscience.* 2010. 171 (1): 245–257.
- Polyakova Z., Chiken S., Hatanaka N., Nambu A.* Cortical Control of Subthalamic Neuronal Activity through the Hyperdirect and Indirect Pathways in Monkeys. *J. Neurosci.* 2020. 39: 7451–7463.
- Rodriguez-Sabate C., Morales I., Monton F., Rodriguez M.* The influence of Parkinson's disease on the functional connectivity of the motor loop of human basal ganglia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019. 63: 100–105.
- Saunders A., Oldenburg I.A., Berezovskii V.K., Johnson C.A., Kingery N.D., Elliott H.L., Tiao X., Gerfen C.R., Sabatini B.L.* A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature.* 2015. 521: 85–89.
- Sharott A., Gulberti A., Hamel W., Köppen J.A., Münchau A., Buhmann C., Pötter-Nerger M., Westphal M., Gerloff C., Moll C.K.E., Engel A.K.* Spatio-temporal dynamics of cortical drive to human subthalamic nucleus neurons in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2018. 112: 49–62.
- Sharott A., Magill P.J., Harnack D., Kupsch A., Meissner W., Brown P.* Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. *Eur. J. Neurosci.* 2005. 5: 1413–1422.
- Sharott A., Gulberti A., Zittel S., Tudor J.A.A., Fickel U., Münchau A., Köppen J.A., Gerloff C., Westphal M., Buhmann C., Hamel W., Engel A.K., Moll C.K.E.* Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2014. 34: 6273–6285.
- Singh A.* Oscillatory activity in the cortico-basal ganglia-thalamic neural circuits in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.* 2018. 8: 2869–2878.
- Smith J.B., Klug J.R., Ross D.L., Howard C.D., Holton N.G., Ko V.I., Hoffman H., Callaway E.M., Gerfen C.R., Jin X.* Genetic-based dissection unveils the inputs and outputs of striatal patch and matrix compartments. *Neuron.* 2016; 91 (5): 1069–1084.
- Smith Y., Villalba R.* Striatal and extrastriatal dopamine in the basal ganglia: an overview of its anatomical organization in normal and Parkinsonian brains. *Mov. Disord.* 2008. 3: S534–547.
- Tachibana Y., Iwamuro H., Kita H., Takada M., Nambu A.* Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur. J. Neurosci.* 2011. 34: 1470–1484.
- Weinberger M., Hutchison W.D., Dostrovsky J.O.* Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Exp. Neurol.* 2009. 1: 58–61.
- West T.O., Berthouze L., Halliday D.M., Litvak V., Sharott A., Magill P.J., Farmer S.F.* Propagation of beta/gamma rhythms in the cortico-basal ganglia circuits of the parkinsonian rat. *J. Neurophysiol.* 2018. 5: 1608–1628.
- Yasukawa T., Kita T., Xue Y., Kita H.* Rat intralaminar thalamic nuclei projections to the globus pallidus: a biotinylated dextran amine anterograde tracing study. *J. Comp. Neurol.* 2004. 2: 153–167.

CONTRIBUTION OF THE EXTERNAL GLOBUS PALLIDUS IN BASAL GANGLIA CIRCUIT OSCILLATORY ACTIVITY IN BEHAVING RODENT MODEL OF PARKINSON'S DISEASE

M. V. Morozova^a, E. S. Brazhnik^a, I. E. Mysin^a, L. B. Popova^b, and N. I. Novikov^{a, #}

^aLaboratory of the Systemic Organization of Neurons, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Pushino, Moscow region, Russia

^bBelozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

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

Excessive synchrony in beta frequency range (15–35 Hz) has been found in the motor cortex (MCx) and basal ganglia (BG) of Parkinson's disease (PD) patients, and has been hypothesized to be responsible for motor impairments in PD. The mechanisms underlying the abnormal brain patterns are not fully understood. A major goal of the study was to identify a role of the external globus pallidus (GPe), the key element of the BG, in the emergence and transition of synchronized beta activity in basal ganglia-thalamocortical circuits after loss of dopamine (DA) in rat model of PD. Analysis of local field potentials (LFPs) from MCx and BG nuclei during locomotion showed the emergence of abnormal beta-oscillations (30–36 Hz) in all examined regions from DA-depleted hemisphere, but not in control animals. LFP power and coherence of oscillations were the highest in the MCx and SNr, while that in the dStr and GPe and their coherence with the MCx and SNr were significantly lower. In addition to the beta band LFPs, a narrow 50–56 Hz gamma activity emerged exclusively in the dStr and GPe in DA-depleted hemisphere, but very rare in control group when rats resist walking. Robust coherent beta and gamma activity in the DA-depleted hemispheres was significantly reduces by the treatment with levodopa, with parallel improvements in locomotion.

Keywords: Parkinson's disease, movement disorders, basal ganglia, local field potentials, beta oscillations, gamma oscillations, gait, rodent model, levodopa

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ
ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

УДК 574/577, 576.37, 591.16, 57.085.23

ЭФФЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКЗОГЕННОГО
ГОНАДОТРОПИНА НА РАЗВИТИЕ МОЗГА У МЫШЕЙ

© 2022 г. С. В. Окотруб^{1,2}, И. Н. Рожкова¹, Е. Ю. Брусенцев¹, А. М. Горностаева¹,
Д. С. Рагаева¹, Э. А. Чуйко¹, С. Я. Амстиславский^{1,*}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук”, г. Новосибирск, Россия

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
“Новосибирский национальный исследовательский государственный университет”, г. Новосибирск, Россия

*e-mail: amstis@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 03.03.2021 г.

После доработки 18.08.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

В исследовании представлены данные о влиянии стимуляции яичников хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) на постнатальное развитие потомства у мышей. Данное воздействие имело следствием лишь незначительные эффекты на созревание у потомства неонатальных рефлексов, таких, как рефлекс переворачивания на поверхности и в воздухе, а также на открытие глаз и формирование зрелой позы. Потомки обоих полов, полученные от самок, которым вводили ХГЧ, отставали от контрольных животных по массе тела в первую неделю после рождения. Кроме того, число нейронов в коре головного мозга потомков-самцов, полученных после введения матерям ХГЧ, было значительно больше на 42-й день жизни без изменения размера нейронов. Число нейронов в СА1 области гиппокампа у потомков из группы ХГЧ было меньше, а размер нейронов был больше по сравнению с таковым в контроле на 21-й день жизни. Результаты этого исследования показывают, что пренатальное воздействие ХГЧ практически не влияло на неонатальное развитие потомков, за исключением некоторого отставания в наборе массы тела в первую неделю жизни. Однако у потомков-самцов наблюдалось отставание в наборе массы тела в конце периода вскармливания, а также изменения числа нейронов в СА1 области гиппокампа и в префронтальной коре в конце периода вскармливания и в возрасте полутора месяцев.

Ключевые слова: мыши, хорионический гонадотропин человека, потомки, нейроразвитие, мозг, число нейронов

DOI: 10.31857/S0044467722010087

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время около семи миллионов детей рождено в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Berntsen et al., 2019). Хотя некоторые исследователи пытались установить причинно-следственную связь между использованием ВРТ и частотой неврологических расстройств у детей, лишь некоторые из них подтвердили ее возможное существование (Sandin et al., 2013; Liu et al., 2017; Emberti Gialloreti et al., 2019). Данные, полученные на людях, противоречивы и трудны для интерпретации. Влияние ВРТ на повышение ча-

стоты возникновения тех или иных патологий тяжело отделить от воздействия других факторов. В частности, материнский фактор, здоровье и возраст родителей, а также их уровень образования играют важную роль в послеродовой жизни ребенка (Ponjaert-Kristoffersen et al., 2005; Barbuscia, Mills, 2017). Поэтому необходимы эксперименты на лабораторных животных, чтобы понять влияние некоторых элементов ВРТ на развитие нервной системы, поведение и функционирование мозга у потомков (Ramos-Ibeas et al., 2019; Sunde, 2019; Раннева и др., 2020).

Стимуляция яичников гонадотропинами — это основная репродуктивная технология, используемая как в медицине, так и в экспериментах на животных (Amer, 2007; Luo et al., 2011; Behringer et al., 2018). Часто для этих целей выбирают хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) (Awonuga et al., 2018; Quaas, Legro, 2019). Этот гонадотропин описывается как гликопротеин с молекулярной массой 36.7 кДа, состоящий из субъединиц α и β . ХГЧ является функциональным и структурным аналогом лютеинизирующего гормона (ЛГ), однако имеет уникальную рецептор-специфическую β -субъединицу по сравнению с ним (Quaas, Legro, 2019). ХГЧ индуцирует заключительную стадию созревания ооцитов, от стадии герминального везикула — GV (профаза I мейоза) до стадии МII (метафазы II мейоза), воздействуя на рецепторы к ЛГ, процесс, который у людей занимает около 36 ч (Quaas, Legro, 2019). У человека ХГЧ продуцируется эмбрионом на ранних сроках беременности, преимущественно после имплантации, когда образуется ткань хориона; его концентрация увеличивается в несколько тысяч раз к 10–12-й неделе беременности, а затем начинает постепенно снижаться (Fournier et al., 2015).

Суперовуляция у мышей индуцируется “двухэтапным” протоколом с использованием вначале гонадотропина сыворотки жеребых кобыл — ГСЖК, а затем ХГЧ (Behringer et al., 2018) или анти-ингибиновой сыворотки и ХГЧ (Hasegawa et al., 2016). В некоторых исследованиях изучали эффекты стандартной схемы индукции суперовуляции с использованием ГСЖК и ХГЧ, вводимых самкам мышей линии CD1 и межлинейным гибридам, на созревание их ооцитов и преимплантационное развитие эмбрионов, полученных в результате суперовуляции (Wang et al., 2006; Lee et al., 2017). В других работах сообщалось о влиянии лишь ХГЧ на развитие ооцитов и эмбрионов мышей различных линий (Ertzeid, Storeng, 1992; Ezo et al., 2014; Ma et al., 2015; Амстиславский и др., 2019; Tantitham et al., 2020). В раннем исследовании на мышях C57Bl было показано, что стимуляция яичников только с помощью ХГЧ увеличивала долю аномальных преимплантационных эмбрионов, снижала общее число живых плодов, а также повышала показатели постимплантационной смертности (Ertzeid, Storeng, 1992). Подобные изменения также наблюдали у мышей линии ICR (другое название линии CD1) по-

сле эмбриотрансфера самкам-реципиентам, стимулированным ХГЧ, что привело к снижению частоты имплантации и ухудшению развития плодов (Ezo et al., 2014). Однако наше недавнее исследование показало более высокое качество овуляции и более зрелые формы ооцитов у мышей линии CD1, стимулированных ХГЧ (Амстиславский и др., 2019). Результаты этих работ противоречивы и требуют дальнейшей проверки.

Примечательно, что мозг взрослых млекопитающих, в частности крыс Sprague-Dawley, содержит рецепторы к ЛГ, с которыми также связывается и ХГЧ, что играет важную роль в нейроэндокринной регуляции и поведении, в частности, исследовательской активности и стереотипии (Al-Hader, 1997; Lei, Rao, 2001). Было показано, что экзогенный ХГЧ, введенный взрослым самкам крыс линии Sprague-Dawley проникает через гематоэнцефалический барьер, и, действуя на рецепторы ЛГ/ХГЧ, повышенная плотность которых имеется в гиппокампе, может приводить к снижению у них двигательной, исследовательской активности и стереотипии, а также к уменьшению неophobia (Lukacs et al., 1995).

Поскольку стимуляция яичников гонадотропинами является существенным элементом комплекса ВРТ, применяемого в медицине, важно понимать, как эта процедура может влиять на потомков. Введение экзогенного ХГЧ изменяет пренатальную гормональную среду, и, как было показано ранее на мышях линии CF-1, приводит к снижению числа нейронов в коре головного мозга у потомства (Mainigi et al., 2016). Также предполагается, что введение экзогенного ХГЧ во время беременности мышам C57Bl может предохранять от индуцированной гипоксической ишемии мозга и снижать потери нейрональной ткани у потомков (Movsas et al., 2017). Поскольку данные о долгосрочных эффектах пренатального воздействия экзогенного ХГЧ на развитие центральной нервной системы скудны, необходимо проведение дальнейших исследований.

Данное исследование было направлено на изучение долгосрочных эффектов материнской стимуляции яичников при помощи ХГЧ у мышей. В частности, оценивали влияние гормона на такие показатели у потомков как: 1) рост и развитие в период вскармливания; 2) созревание неонатальных рефлексов; 3) размер и число нейронов в префронтальной коре и гиппокампе головного мозга мышей. Для

оценки общего развития центральной нервной системы были выбраны такие структуры головного мозга, как префронтальная кора, которая играет важную роль в модуляции социального (Bicks et al., 2015) и когнитивного (Reinert et al., 2021) поведения у грызунов, а также гиппокамп, ответственный за обучение и память (Zemla, Vasu, 2017).

МЕТОДИКА

Экспериментальные животные. Всего для получения потомства использовали 11 самок мышей аутбредной линии CD1 в возрасте 10 недель: пять самок в экспериментальной группе (ХГЧ группа) и шесть в контрольной. Линия мышей CD1 характеризуется плодовитостью и высокой материнской заботой, именно этими качествами был обусловлен ее выбор для нашего исследования. Некоторые эффекты ХГЧ уже исследовали ранее на этой линии (Амстиславский и др., 2019). Для спаривания с самками использовали четыре самца той же линии с доказанной фертильностью и того же возраста. Животных содержали в клетках размером 36 см × 25 см × 14 см (длина × ширина × высота), с подстилом из древесной стружки. Самок с детенышами содержали индивидуально в конвенциональном виварии Института цитологии и генетики (ИЦиГ), Новосибирск, при температуре 20–22°C, на стандартной диете (ЧАРА, Россия), по графику 12: 12 ч (день:ночь), доступ к воде *ad libitum*. Эксперименты были одобрены Комитетом по биоэтике ИЦиГ (протокол № 12 от 6 декабря 2012 г.) и соответствовали Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

Стимуляция яичников. Стадию эстрального цикла для каждой самки оценивали путем проверки мазков из влагалища. Стадии цикла классифицировали следующим образом: проэструс, вагинальный мазок состоял преимущественно из ядерных эпителиальных клеток; эструс, безъядерные ороговевшие клетки в мазке; метэструс, три типа клеток, т.е. лейкоциты, ороговевшие и ядродержащие эпителиальные клетки; и диэструс, мазок из влагалища, состоящий преимущественно из лейкоцитов (Caligioni, 2009).

На стадии эструса самкам экспериментальной группы вводили внутривенно 5 МЕ ХГЧ (Chorulon, Intervet, Новая Зеландия) в 0.1 мл раствора 0.9% NaCl. Самкам

контрольной группы вводили только 0.1 мл 0.9% раствора NaCl. Всем самкам инъекцию делали по одному графику: с 14:00 до 15:00. После этого самок обеих групп помещали в индивидуальные клетки на ночь с самцами мышей той же линии с проверенной фертильностью, а утром исследовали на наличие вагинальных пробок. Самок с вагинальными пробками содержали в индивидуальных клетках до рождения потомства. Потомство оставляли в домашней клетке с матерью до отъема и отсаживали на 21-й день после рождения (Д21). Молодняк самцов и самок содержали отдельно группами до пяти особей в клетке до конца эксперимента, т.е. до 42-го дня после рождения (Д42).

Исследование потомков: измерение массы тела и оценка неонатальных рефлексов. Массу тела оценивали у 22 потомков-самцов и 24 потомков-самок из шести пометов контрольной группы и у 21 потомка-самца и 17 потомков-самок из пяти пометов экспериментальной группы с 6-го по 21-й день постнатального развития (Д6–Д21). Мышат взвешивали с Д6 по Д21 с помощью портативных цифровых весов (с точностью до 0.1 г; Scout-Pro SPS2001 F, Ohaus Corporation, США). Кроме того, измеряли массу тела и мозга на Д21 и Д42 и рассчитывали отношение массы мозга к массе тела у потомков-самцов обеих групп, которые были распределены случайным образом и подвергнуты эвтаназии либо на Д21, либо на Д42.

Неонатальные рефлексы оценивали у 22 потомков-самцов и 26 потомков-самок из шести пометов контрольной группы и у 21 потомка-самца и 17 потомков-самок из пяти пометов экспериментальной группы. Рефлексы новорожденных оценивали, как описано ранее (Fox, 1965; Heyser, 2004; Feather-Schussler, Ferguson, 2016). Мышат осматривали ежедневно с Д3 по Д17. Все тесты проводили в 14:00.

Были проведены следующие тесты:

1) Тест на переворачивание тела (рефлекс переворачивания на поверхности) проводили следующим образом (Д3–Д7): мышонка располагали спиной на ровной поверхности. Регистровали время, необходимое ему, чтобы вернуться на четыре конечности. Время теста – 30 с.

2) Тест на переворачивание тела в воздухе (рефлекс переворачивания в воздухе) проводили следующим образом (Д7–Д12): мышон-

ка держали вверх лапами на высоте 30 см над поверхностью и бросали на мягкую поверхность. Регистрировали, успешно ли он приземлялся на свои четыре конечности (тест пройден), либо падал на спину или бок (тест не зачтен).

4) Тест на зрелость позы при движении (D15–D17): мышонка помещали на плоскую поверхность и легонько подталкивали, побуждая двигаться. Движение оценивали по следующим критериям: ползание с асимметричным движением конечностей, медленное ползание с симметричным движением конечностей и быстрое ползание/ходьба. Передвижение животного считали зрелым, когда мышонки достигал симметричных движений конечностей или ходьбы в течение двух последовательных дней (Feather-Schussler, Ferguson, 2016).

5) Отслеживали открывание глаз (D13–D15): фиксировали день, когда мышонки открывали глаза.

Гистологический анализ. Число пирамидных нейронов в гиппокампе и префронтальной коре на D21 и D42 оценивали у 4–6 потомков-самцов контрольной и экспериментальной групп, взятых из разных пометов. Для оценки были использованы только неповрежденные участки мозга с интересующими областями. В тех областях, где была выявлена значительная разница по числу пирамидных нейронов, измеряли размер отдельных нейронов, с целью выяснить, связано ли изменение плотности нейронов с изменением их размера.

Потомков мышей подвергали эвтаназии при помощи декапитации, препарировали мозг, фиксировали его в течение 48 ч в параформальдегиде (10%) на PBS, а затем для удобства дальнейшей работы делили на две части по корональной плоскости с помощью лезвия и помещали в гистологические кассеты. Образцы подвергали гистологической обработке на автомате для проводки тканей карусельного типа (ThermoScientific™ Citadel 2000, США) следующим образом: этанол 70% – 24 ч, этанол 80% – 24 ч, этанол 90% – 24 ч, этанол 96% – 2 ч, н-бутанол – 2 ч, н-бутанол+о-ксилол – 2 ч, о-ксилол – 1–1.5 ч, о-ксилол – 1.5–2 ч, о-ксилол+парафин 37°C – 2 ч, парафин 56°C – 7 ч. Мозг встраивали в блоки с парафиновой средой HistoMix Extra (BioVitrum, Россия) с помощью Embedding Workstation (HistoStar™ ThermoScientific™, США). Пара-

финовые срезы префронтальной коры и гиппокампа (толщиной 4 мкм) нарезали серийно с помощью ротационного микротомы MicromHM340E (ThermoScientific, США) и помещали на предметные стекла для подсчета нейронов. Для каждого животного делали пять или шесть срезов на исследуемую область мозга. Затем срезы окрашивали по Нислю для идентификации нейронов в префронтальной коре и гиппокампе. Производили подсчет нейронов в областях CA1, CA2, CA3, DG гиппокампа, а также в третьем слое префронтальной коры (Mazumder et al., 2019). Срезы изготавливали в соответствии с атласом (Paxinos, Franklin, 2012) и координатами мозга по Allen Atlas Brain: AP (Bregma) = +2.8 мм для префронтальной коры и AP (Bregma) = –1.94 для гиппокампа. Были сделаны изображения идентичных полей областей мозга с помощью микроскопа Zeiss Scope A1 (Carl Zeiss, Германия) и цветной камеры Zeiss AxioCam 512 (Carl Zeiss, Германия). Пирамидные нейроны определяли с учетом морфологических критериев визуально на срезе как самые крупные из окрашенных клеточных элементов и подсчитывали вручную в области интереса. С помощью программы ImageJ (NIH, США) задавали стандартные области интереса: площадью 5361.17 мкм² для зоны CA1, 2901.37 мкм² для зоны CA2, 4585.55 мкм² для зоны CA3 и 4554.11 мкм² для DG. Число пирамидных нейронов префронтальной коры измеряли на площади 11948.64 мкм². Полученные значения рассчитывали как число нейронов в 1 мм² без учета толщины среза, которая была во всех случаях стандартной (4 мкм). Диаметр пирамидных нейронов измеряли с помощью программы ImageJ (NIH, США). Всего было проанализировано 360 и 300 пирамидных нейронов для области CA1 гиппокампа и 410 и 290 пирамидных нейронов для префронтальной коры в контрольной и ХГЧ группах соответственно.

Статистический анализ. Анализ результатов проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA v. 6.0 (StatSoft, Inc., США). Все массивы данных были проверены на нормальность с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Вариации массы тела и мозга, отношение массы мозга к массе тела и числу пирамидных нейронов в префронтальной коре между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Данные по массе тела и мозга, по соотношению массы мозга к массе тела, а также по числу

пирамидных нейронов в префронтальной коре представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Различия между группами по тесту переворачивания тела в воздухе, открытию глаз и зрелости позы анализировали с помощью критерия хи-квадрат. Данные по тесту переворачивания тела в воздухе, открытию глаз и зрелости позы представлены как доля от общего числа животных, успешно выполнивших тест в каждой группе. Результаты по тесту переворачивания тела и числу пирамидных нейронов в гиппокампе были оценены непараметрически с помощью U-критерия Манна–Уитни и представлены в виде медианы и квартилей 25–75% (Me [Q1; Q3]). Уровень значимости принимали как $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Измерение массы тела потомков мышей

Данные о массе тела потомков представлены на рис. 1 (а, б). На Д6 ($p < 0.01$), Д7 ($p < 0.05$), Д19 ($p < 0.05$), Д20 ($p < 0.01$) и Д21 ($p < 0.05$) потомки-самцы из ХГЧ-группы имели меньшую массу тела по сравнению с контролем. Тогда как потомки-самки из ХГЧ-группы имели меньшую массу тела только на Д6 ($p < 0.001$) и Д7 ($p < 0.01$) по сравнению с контролем.

Данные по массе мозга и соотношению массы мозга и тела у потомков-самцов представлены в табл. 1. Не было обнаружено статистически достоверных отличий между группами по весу мозга на Д21 и Д42. Однако потомки-самцы из ХГЧ-группы имели более высокое отношение массы мозга к телу ($p < 0.01$) на Д21 по сравнению с контролем.

Неонатальные рефлексы

Время, необходимое на переворачивание тела у потомков обоих полов, уменьшалось за период исследования в обеих группах. Начиная с Д7, всем потомкам требовалось менее 5 сек. для выполнения этого теста, что указывает на созревание данного рефлекса. Согласно нашим наблюдениям, потомкам-самцам из ХГЧ-группы требовалось больше времени на Д5, но меньше времени на Д7 для выполнения рефлекса переворачивания по сравнению с контролем ($p < 0.05$; табл. 2). Время выполнения этого рефлекса было одинаковым у потомков-самок обеих групп.

Таблица 1. Эффекты ХГЧ, вводимого самкам, на массу мозга и соотношение массы мозга к массе тела у их потомков-самцов

Table 1. Effects of maternal treatment with hCG on the brain weight and brain-to-body ration in the male offspring

День	Группа	Масса мозга, г	Соотношение мозга к телу
Д21	Контроль ($n = 11$)	0.41 ± 0.01	0.030 ± 0.002
	ХГЧ ($n = 10$)	0.43 ± 0.01	$0.040 \pm 0.001^{**}$
Д42	Контроль ($n = 11$)	0.45 ± 0.01	0.010 ± 0.001
	ХГЧ ($n = 11$)	0.46 ± 0.01	0.010 ± 0.001

Примечание. $^{**}p < 0.01$ по сравнению с контролем того же возраста. Данные представлены как $M \pm SEM$.

Note. $^{**}p < 0.01$ as compared with controls at the same age. The data are presented as $M \pm SEM$.

Самцы обеих групп не различались по результатам теста переворачивания тела в воздухе на Д7–Д12. Однако у потомков-самок из ХГЧ-группы процент животных, успешно совершивших переворачивание, был ниже ($p < 0.05$) на Д11 по сравнению с контролем. У всех потомков обоих полов на Д13 наблюдалось созревание этого рефлекса (табл. 2).

Доля самцов и самок с открытыми глазами в ХГЧ-группе на Д14 была меньше ($p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно) по сравнению с контролем. Доля детенышей с открытыми глазами увеличивалась за период наблюдения (Д13–Д15) в обеих группах; у всех исследуемых потомков глаза были открыты на Д15 (табл. 3).

Зрелость позы при движении наблюдалась у всех потомков, протестированных в период Д15–Д17. Доля потомков-самцов со зрелой позой в ХГЧ-группе была ниже ($p < 0.001$) на Д15, но выше ($p < 0.05$) на Д16 по сравнению с контролем (табл. 3). Доля потомков-самок со зрелым передвижением в ХГЧ-группе была ниже ($p < 0.01$) на Д15 по сравнению с контролем.

Анализ числа и размера нейронов в префронтальной коре и гиппокампе взрослых мышей

Число пирамидных нейронов в областях CA1, CA2, CA3 и DG гиппокампа на Д21 и Д42 представлено в табл. 4. Число пирамидных нейронов в области CA1 гиппокампа у потомков ХГЧ-группы было меньше ($p < 0.05$) по сравнению с контролем на Д21

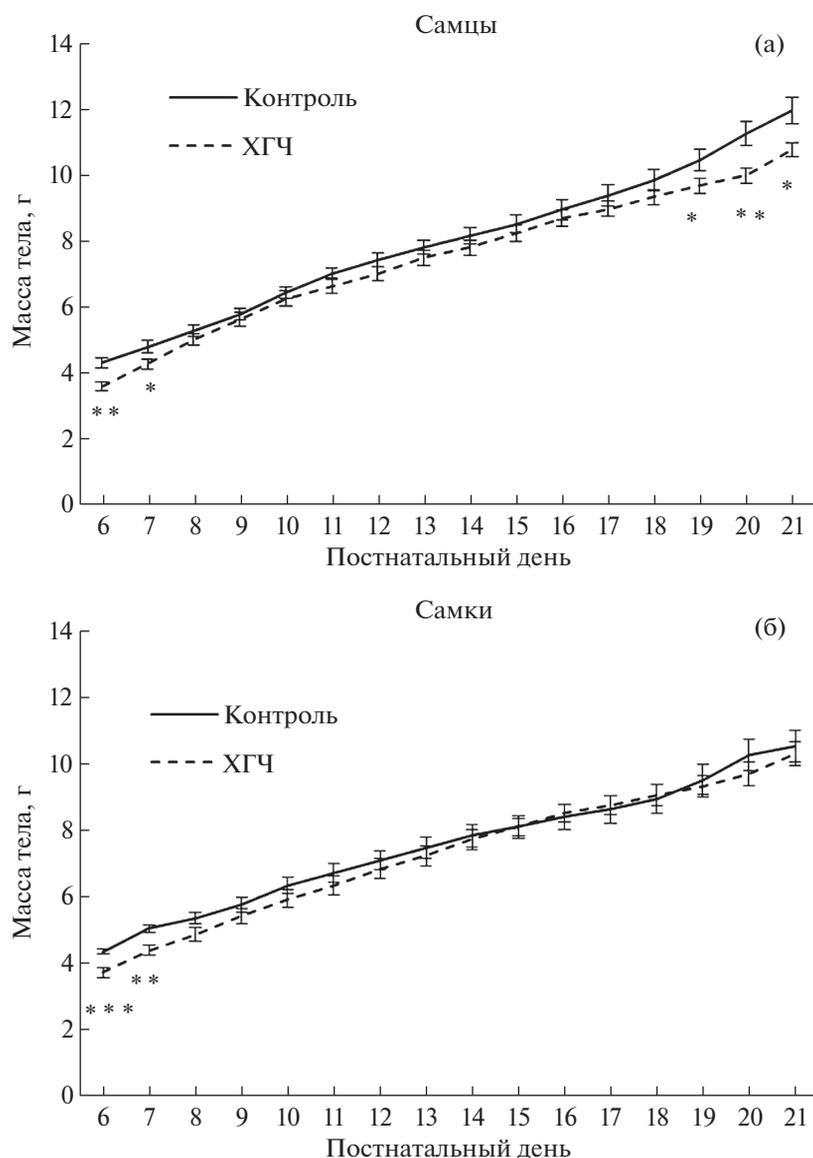


Рис. 1. Эффекты ХГЧ, вводимого самкам, на развитие их потомков в период вскармливания. (а) – потомки-самцы, (б) – потомки-самки.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ и *** $p < 0.001$ по сравнению с контролем каждого возраста.

Fig. 1. Effects of maternal treatment with hCG on offspring growth during the suckling period. (a) – male offspring, (б) – female offspring.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ as compared with controls at the same age.

(рис. 2 (а)). Межгрупповых различий по числу нейронов в других областях гиппокампа обнаружено не было. Размер пирамидных нейронов в области СА1 гиппокампа у потомков ХГЧ-группы был больше ($p < 0.001$) по сравнению с контролем на Д21 (рис. 2 (б)). Число пирамидных нейронов в префронтальной коре у потомков обеих групп на Д21 и Д42 представлено в табл. 4. Данные по числу пи-

рамидных нейронов правой и левой сторон префронтальной коры были объединены. На Д21 различий между группами не наблюдалось. Однако на Д42 было значительно больше ($p < 0.05$) пирамидных нейронов в коре головного мозга ХГЧ-группы (рис. 2 (в)). Межгрупповых различий в диаметре нейронов в префронтальной коре не наблюдалось (рис. 2 (б)).

Таблица 2. Созревание рефлексов переворачивания на поверхности и в воздухе у потомков
Table 2. Maturation of righting reflexes on surface and air in offspring

Группа		Рефлекс переворачивания на поверхности (время, с)						
		Д3	Д4	Д5	Д6	Д7		
1	Контроль (n = 22)	5.9 [2.5; 10.0]	3.5 [2.1; 6.3]	2.4 [1.9; 4.0]	1.9 [1.5; 2.4]	1.6 [1.3; 2.0]		
	ХГЧ (n = 21)	8.9 [4.8; 16.6]	4.3 [3.1; 7.1]	4.5 [3.4; 6.1]*	3.4 [1.5; 4.4]	1.2 [1.0; 1.4]*		
2	Контроль (n = 26)	6.7 [4.5; 13.2]	4.8 [3.0; 7.9]	3.0 [2.1; 4.7]	1.9 [1.5; 2.4]	1.6 [1.2; 2.0]		
	ХГЧ (n = 17)	11.8 [3.8; 22.5]	3.5 [2.5; 14.5]	3.1 [2.1; 12.5]	1.5 [1.2; 1.9]	1.2 [0.8; 1.9]		
		Рефлекс переворачивания в воздухе (число (%) потомков)						
		Д7	Д8	Д9	Д10	Д11	Д12	Д13
1	Контроль (n = 22)	3 (13.6)	10 (45.5)	12 (54.5)	14 (63.6)	18 (81.8)	20 (90.9)	22 (100)
	ХГЧ (n = 21)	5 (23.8)	5 (23.8)	9 (42.9)	13 (61.9)	19 (90.5)	18 (85.7)	21 (100)
2	Контроль (n = 26)	7 (26.9)	12 (46.2)	12 (46.2)	17 (65.4)	20 (76.9)	22 (84.6)	26 (100)
	ХГЧ (n = 17)	5 (29.4)	4 (23.5)	6 (35.3)	10 (58.8)	8 (47.1)*	13 (76.5)	17 (100)

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем того же возраста. Данные по рефлексу переворачивания на поверхности представлены как Me [Q1; Q3]. 1 – потомки-самцы; 2 – потомки-самки.

Note. * $p < 0.05$ as compared with controls at the same age. The data are presented as Me [Q1; Q3]. 1 – male offspring; 2 – female offspring.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Экзогенный ХГЧ может приводить к некоторым эпигенетическим изменениям в клетках кумулюс-ооцитного комплекса (КОК) млекопитающих (Lussier et al., 2017; Huo et al., 2020). В частности, введение ХГЧ мышам C57Bl в дозировке 5 МЕ вызывает тенденцию к изменению уровня метилирования ДНК в зрелых ооцитах (Huo et al., 2020). Более того, экзогенный ХГЧ приводит к повышению уровня транскрипции некоторых генов в клетках гранулы КОК крупного рогатого скота (Lussier et al., 2017). В другой работе, проведенной на мышах линии BALB, было обнаружено, что после протокола супероуляции с использованием ХГЧ в качестве второго гормона была снижена экспрессия ДНК-метилтрансферазы в незрелых ооцитах и зиготах, а также повышена в двухклеточных эмбрионах (Uysal et al., 2018). Применение подобного протокола супероуляции на мышах линии C57Bl приводило к более сильному снижению общего уровня метилирования ДНК в эмбрионах восьмиклеточной стадии по сравнению с контролем (Yu et al., 2019). Существуют предпосылки, что введение экзогенного ХГЧ женщинам на фоне повышен-

Таблица 3. Открытие глаз и зрелость позы у потомков
Table 3. Eyes opening and ambulation test in offspring

Группа		Открытие глаз (число (%) потомков)		
		Д13	Д14	Д15
1	Контроль (n = 22)	8 (36.4)	22 (100)	22 (100)
	ХГЧ (n = 21)	9 (42.9)	17 (86.0)*	21 (100)
2	Контроль (n = 26)	8 (30.8)	26 (100)	26 (100)
	ХГЧ (n = 17)	6 (35.3)	13 (76.5)**	17 (100)
		Зрелость позы (число (%) потомков)		
		Д15	Д16	Д17
1	Контроль (n = 22)	14 (63.6)	18 (81.8)	22 (100)
	ХГЧ (n = 21)	3 (14.3)***	21 (100)*	38 (100)
2	Контроль (n = 24) [#]	16 (66.7)	20 (83.3)	24 (100)
	ХГЧ (n = 17)	4 (23.5)**	15 (88.2)	17 (100)

Примечание. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ и *** $p < 0.001$ по сравнению с контролем того же возраста. 1 – потомки-самцы; 2 – потомки-самки. [#] по техническим причинам два потомка были исключены из эксперимента.

Note. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ as compared with controls at the same age. 1 – male offspring; 2 – female offspring. [#] two pups were discarded from the experiment by technical reasons.

Таблица 4. Число нейронов в CA1, CA2, CA3 и DG областях гиппокампа и префронтальной коры у потомков
Table 4. The number of neurons in the hippocampal CA1, CA2, CA3, DG areas, and prefrontal cortex in offspring

Область гиппокампа	Группа			
	Д21		Д42	
	Контроль ($n = 6$) ¹	ХГЧ ($n = 4$)	Контроль ($n = 5$)	ХГЧ ($n = 4$)
CA1	6457 [5969; 7047] ²	4488 [4395; 4756]*	4044 [3779; 4798]	4008 [3398; 4609]
CA2	8539 [6032; 10053]	5687 [5407; 6721]	5902 [5831; 6118]	4969 [4653; 5245]
CA3	5196 [4071; 5307]	3707 [3626; 3738]	6506 [6175; 6592]	6611 [5515; 6893]
DG	17847 [14190; 18050]	15631 [15041; 16482]	19387 [18411; 20335]	19646 [18894; 20680]
Префронтальная кора	Контроль ($n = 5$) 3640 ± 180	ХГЧ ($n = 5$) 3501 ± 90	Контроль ($n = 5$) 2907 ± 69	ХГЧ ($n = 5$) 4397 ± 386*

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем. Данные по числу нейронов в гиппокампе представлены как Me [Q1; Q3]. Данные по числу нейронов в префронтальной коре представлены как $M \pm SEM$. ¹ n – число исследованных мозгов в группе. ²Данные представлены как число нейронов на 1 мм².

Note. * $p < 0.05$ as compared with controls. The data on the number of neurons in the hippocampus are presented in the form Me [Q1; Q3]. The data of the number of neurons in the prefrontal cortex are presented in the form $M \pm SEM$. ¹ n – the number of studied brains. ²The data are presented as the number of neurons in 1 mm².

ного прогестерона приводит к усиленному метилированию некоторых генов в эндометрии матки, играющих важную роль в процессе имплантации эмбриона (Xiong et al., 2020).

По нашим данным, потомки обоих полов ХГЧ-группы были легче на Д6–Д7; кроме того, самцы из ХГЧ-группы были легче на Д19–Д21 по сравнению с контролем. Эти наблюдения указывают на общую задержку неонатального развития потомства, рожденного от самок, получавших экзогенный ХГЧ. Ранее было показано, что отставание во время внутриутробного развития может вызывать подобную задержку и в постнатальный период у мышей (Burkus et al., 2015). Таким образом, наблюдаемая задержка неонатального развития у потомков ХГЧ-группы может быть обусловлена проблемами пренатального онтогенеза. Действительно, в ранних исследованиях на мышах было выявлено снижение скорости пренатального развития после воздействия на организм матери экзогенным ХГЧ (Ertzeid, Storeng, 1992) или комбинации гонадотропинов, в которую входил ХГЧ (Ertzeid, Storeng, 2001). Экзогенные гонадотропины могут влиять на выработку эндогенных стероидов яичниками (Santos et al., 2010), что может являться механизмом, лежащим в основе наблюдаемой в нашей работе задержки раннего постнатального развития у потомства.

Для оценки развития нервной системы у грызунов обычно используют рефлексы пе-

реворачивания (на поверхности и в воздухе) и тест на зрелость позы при движении (Fox, 1965; Heyser, 2004; Feather-Schussler, Ferguson, 2016). У мышей рефлекс переворачивания является незрелым при рождении, но созревание происходит к третьему дню жизни, когда детеныши более эффективно кормятся и определяют местонахождение соска (Fox, 1965). По нашим наблюдениям, после воздействия ХГЧ на мать не наблюдалось существенных эффектов на созревание рефлексов и позы при движении у потомства.

Рецепторы ЛГ/ХГЧ присутствуют на клетках преимплантационных эмбрионов мышей, при этом их число активно увеличивается при переходе от стадии морулы до бластоцисты (SenGupta et al., 1978). Влияние ХГЧ через ЛГ/ХГЧ рецепторы на ранних стадиях пренатального развития является важным для дифференцировки эмбриона и процесса нейруляции (Gallego et al., 2010). В нашей работе было показано большее число пирамидных нейронов в префронтальной коре у потомков ХГЧ-группы. Ранее было установлено, что воздействие на мышей ГСЖК и ХГЧ для индукции супероуляции приводило к уменьшению числа пирамидных нейронов префронтальной коры головного мозга у потомства, а также к изменению экспрессии генов, участвующих в развитии нервной системы (Mainigi et al., 2016). Это несоответствие результатов исследований может быть связано с методическими различиями. Май-

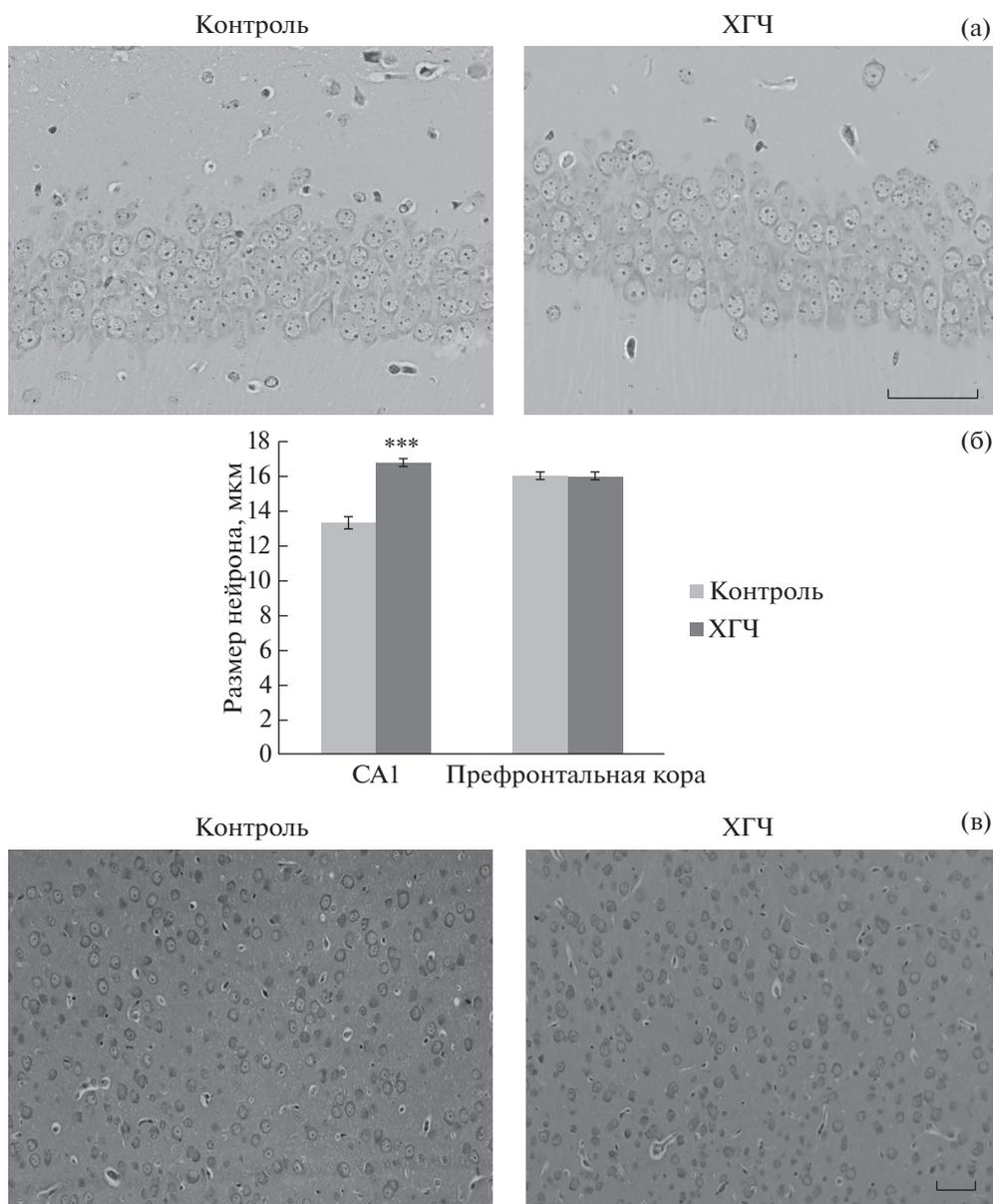


Рис. 2. (а) – Нейроны, окрашенные по Ниссли в СА1 области гиппокампа на Д21. Шкала = 50 мкм. (б) – Размер нейронов в СА1 области гиппокампа на Д21 и в префронтальной коре на Д42. (в) – Пирамидные нейроны, окрашенные по Ниссли в префронтальной коре на Д42. Шкала = 50 мкм. *** $p < 0.001$ по сравнению с контролем.

Fig. 2. (а) – Nissl-stained neurons in the CA1 area of the hippocampus on the P21. Scale bar = 50 μm. (б) – Neuronal size in the CA1 area of the hippocampus on the P21 and the prefrontal cortex on the P42. (в) – Nissl-stained pyramidal neurons in the prefrontal cortex on the P42. Scale bar = 50 μm. *** $p < 0.001$ as compared with controls.

ниги и соавторы использовали двухэтапный протокол суперовуляции в сочетании с другими процедурами ВРТ, такими как эмбриотрансфер (Mainigi et al., 2016). Однако в настоящей работе использовали только стимуляцию ХГЧ без дополнительных процедур ВРТ для того, чтобы определить вклад только этого фактора.

В нашей работе была проведена оценка числа пирамидных нейронов во всех областях гиппокампа у потомства ХГЧ-группы. Было обнаружено, что число пирамидных нейронов в области СА1 гиппокампа у мышей ХГЧ-группы на Д21 было значительно меньше, но размер этих нейронов был больше по сравнению с контролем. По мнению некоторых ис-

следователей, существует отрицательная корреляция между числом пирамидных нейронов и их размером в некоторых областях мозга у хомяков (Ptacek, Fagan-Dubin, 1974). Возможно, увеличение диаметра пирамидных нейронов может быть связано с некоторым повышением числа синаптических контактов (Ptacek, Fagan-Dubin, 1974). Следовательно, увеличенный размер пирамидных нейронов и уменьшение их числа могут указывать на высокую функциональную активность области CA1 гиппокампа у потомства ХГЧ-группы.

Ранее было показано, что введение ХГЧ в относительно высокой дозе детенышам мышей в неонатальном периоде после индуцированного гипоксически-ишемического поражения головного мозга оказывает защитное действие на префронтальную кору, что приводит к увеличению числа пирамидных нейронов и нейритов по сравнению с контролем (Movsas et al., 2017). Более того, воздействие ХГЧ *in vitro* при культивировании нейронов, полученных из коры и гиппокампа, способствовало росту нейрональных волокон после нейродегенерации, опосредованной N-метил-d-аспартатом (Movsas et al., 2017).

Чувствительность нейронов гиппокампа к экзогенному ХГЧ подтверждена также на модели болезни Альцгеймера у крыс (Jahanshahi et al., 2019). В исследовании было показано, что экзогенный ХГЧ оказывает защитное действие на вызванную стрептозотоцином болезнь Альцгеймера у крыс Wistar за счет увеличения числа рецепторов ЛГ/ХГЧ в префронтальной коре головного мозга (Jahanshahi et al., 2019). Однако роль ХГЧ в функционировании мозга млекопитающих по-прежнему вызывает споры и может зависеть от вида и линии животного. Также было обнаружено, что введение экзогенного ХГЧ в гиппокамп самок крыс снижает пространственную память, указывая на то, что ЛГ/ХГЧ может напрямую влиять на гиппокамп и когнитивные функции (Burnham et al., 2017). Мы считаем, что воздействие на самку экзогенного ХГЧ непосредственно перед наступлением беременности, не усугубляемое другими процедурами, может положительно влиять на развитие мозга потомства. Этот вывод согласуется с нашими наблюдениями, представленными здесь, а также с более ранними работами, которые продемонстрировали протективное действие ХГЧ на мозг при вве-

дении его в постнатальный период некоторым лабораторным животным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показывают, что воздействие ХГЧ на самок мышей изменяет пренатальную среду, влияет на рост потомков и развитие их нервной системы. Самцы и самки, рожденные после воздействия ХГЧ, характеризовались отставанием в росте в первую неделю жизни; у самцов, рожденных после такого воздействия, наблюдалось отставание в росте также в конце периода вскармливания. У данных мышей в возрасте 21 и 42 дней изменилось число нейронов в коре головного мозга и CA1 области гиппокампа; при этом в CA1 области гиппокампа был увеличен и размер нейронов. Представленные результаты призваны стимулировать будущие клинические исследования, направленные на выяснение эффектов введения ХГЧ на развитие нервной системы у детей, зачатых при помощи ВРТ.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований № 20-015-00162, бюджетного проекта ФИЦ ИЦиГ СО РАН № 0259-2021-0015 с использованием оборудования ЦКП “Центр генетических ресурсов лабораторных животных” ФИЦ ИЦиГ СО РАН, поддержанного Минобрнауки России (Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62119X0023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Амстиславский С.Я., Раннева С.В., Рагаева Д.С., Чуйко Э.А., Попкова А.М., Брусенцев Е.Ю. Влияние экзогенного хорионического гонадотропина человека на характер овуляции у мышей. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019. 23 (8): 1006–1010. <https://doi.org/10.18699/VJ19.577>
- Раннева С.В., Брусенцев Е.Ю., Игонина Т.Н., Рагаева Д.С., Рожкова И.Н., Еришов Н.И., Левинсон А.Л., Амстиславский С.Я. Влияние культивирования эмбрионов на онтогенез потомства у млекопитающих. Онтогенез. 2020. 51 (6): 417–439. <https://doi.org/10.31857/S0475145020060075>
- Al-Hader A.A., Lei Z.M., Rao Ch.V. Novel expression of functional luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in cultured glial cells from neonatal rat brains. Biol. Reprod. 1997. 56: 501–507. <https://doi.org/10.1095/biolreprod56.2.501>
- Amer S. Gonadotropin induction of ovulation. Obstet. Gynaecol. Reprod. Med. 2007. 17 (7): 205–210. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2007.06.001>

- Awonuga A.O., Wheeler K., Thakur M., Jeelani R., Diamond M.P., Puscheck E.E.* The value of delaying hCG administration to enable maturation of medium-sized follicles in patients undergoing superovulation for IVF/ICSI. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018. 35 (2): 289–295.
<https://doi.org/10.1007/s10815-017-1056-6>
- Barbuscia A., Mills M.C.* Cognitive development in children up to age 11 years born after ART—a longitudinal cohort study. *Hum. Reprod.* 2017. 24: 1–7.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dex102>
- Behringer R., Gertsenstein M., Nagy K., Nagy A.* Administration of gonadotropins for superovulation in mice. *Cold Spring Harbor Protocols.* 2018. (1): 2018. 24–27.
<https://doi.org/10.1101/pdb.prot092403>
- Berntsen S., Soderstrom-Anttila V., Wennerholm U.B., Laivuori H., Loft A., Oldereid N.B., Romundstad L.B., Bergh C., Pinborg A.* The health of children conceived by ART: “the chicken or the egg?” *Hum. Reprod. Update.* 2019. 25 (2): 137–158.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmz001>
- Bicks L.K., Koike H., Akbarian S., Morishita H.* Prefrontal cortex and social cognition in mouse and man. *Front. Psychol.* 2015. 6: 1805.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01805>
- Burkus J., Kacmarova M., Kubandova J., Kokosova N., Fabianova K., Fabian D., Koppel J., Cikos S.* Stress exposure during the preimplantation period affects blastocyst lineages and offspring development. *J. Reprod. Dev.* 2015. 61 (4): 325–331.
<https://doi.org/10.1262/jrd.2015-012>
- Burnham V., Sundby C., Laman-Maharg A., Thornton J.* Luteinizing hormone acts at the hippocampus to dampen spatial memory. *Horm. Behav.* 2017. 85: 55–63.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.007>
- Caligioni C.S.* Assessing reproductive status/stages in mice. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2009. Appendix 4 Appendix 4I.
<https://doi.org/10.1002/0471142301.nsa04is48>
- Emberti Gialloreti L., Mazzone L., Benvenuto A., Fasano A., Alcon A.G., Kraneveld A., Moavero R., Raz R., Riccio M.P., Siracusano M., Zachor D.A., Marini M., Curatolo P.* Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: evidence-based principles and recommendations. *J. Clin. Med.* 2019. 8 (2): 217.
<https://doi.org/10.3390/jcm8020217>
- Ertzeid G., Storeng R.* Adverse effects of gonadotrophin treatment on pre- and postimplantation development in mice. *J. Reprod. Fertil.* 1992. 96: 649–655.
<https://doi.org/10.1530/jrf.0.0960649>
- Ertzeid G., Storeng R.* The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice. *Hum. Reprod.* 2001. 16 (2): 221–225.
<https://doi.org/10.1093/humrep/16.2.221>
- Ezoe K., Daikoku T., Yabuuchi A., Murata N., Kawano H., Abe T., Okuno T., Kobayashi T., Kato K.* Ovarian stimulation using human chorionic gonadotrophin impairs blastocyst implantation and decidualization by altering ovarian hormone levels and downstream signaling in mice. *Mol. Hum. Reprod.* 2014. 20 (11): 1101–1116.
<https://doi.org/10.1093/molehr/gau065>
- Feather-Schussler D.N., Ferguson T.S.* A battery of motor tests in a neonatal mouse model of cerebral palsy. *J. Vis. Exp.* 2016. (117): 53569.
<https://doi.org/10.3791/53569>
- Fournier T., Guibourdenche J., Evain-Brion D.* Review: hCGs: different sources of production, different glycoforms and functions. *Placenta.* 2015. 36 (1): 60.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.002>
- Fox W.M.* Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse. *Anim. Behav.* 1965. 13 (2): 234–241.
[https://doi.org/10.1016/0003-3472\(65\)90041-2](https://doi.org/10.1016/0003-3472(65)90041-2)
- Gallego M.J., Porayette P., Kaltcheva M.M., Bowen R.L., Vadakkadath Meethal S., Atwood C.S.* The pregnancy hormones human chorionic gonadotropin and progesterone induce human embryonic stem cell proliferation and differentiation into neuroectodermal rosettes. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2010. 1 (4): 28.
<https://doi.org/10.1186/scrt28>
- Hasegawa A., Mochida K., Inoue H., Noda Y., Endo T., Watanabe G., Ogura A.* High-yield superovulation in adult mice by anti-inhibin serum treatment combined with estrous cycle synchronization. *Biol. Reprod.* 2016. 94 (1): 21.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.134023>
- Heyser C.J.* Assessment of developmental milestones in rodents. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2004. Chapter 8 Unit 8: 18.
<https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0818s25>
- Huo Y., Yan Z.Q., Yuan P., Qin M., Kuo Y., Li R., Yan L.Y., Feng H.L., Qiao J.* Single-cell DNA methylation sequencing reveals epigenetic alterations in mouse oocytes superovulated with different dosages of gonadotropins. *Clin. Epigenetics.* 2020. 12: 75.
<https://doi.org/10.1186/s13148-020-00866-w>
- Jahanshahi M., Saeidi M., Nikmahzar E., Babakordi F., Bahlakeh G.* Effects of hCG on reduced numbers of hCG receptors in the prefrontal cortex and cerebellum of rat models of Alzheimer’s disease. *Bio-tech. Histochem.* 2019. 94 (5): 360–365.
<https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1571228>
- Lee M., Ahn J.I., Lee A.R., Ko D.W., Yang W.S., Lee G., Ahn J.M., Lim J.M.* Adverse effect of superovulation treatment on maturation, function and ultrastructural integrity of murine oocytes. *Mol. Cells.* 2017. 40 (8): 558–566.
<https://doi.org/10.14348/molcells.2017.0058>

- Lei Z.M., Rao C.V.* Neural actions of luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin. *Semin. Reprod. Med.* 2001. 19 (1): 103–9.
<https://doi.org/10.1055/s-2001-13917>
- Liu L., Gao J., He X., Cai Y., Wang L., Fan X.* Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017. 7: 46207.
<https://doi.org/10.1038/srep46207>
- Lukaacs H., Hiatt E.S., Lei Z.M., Rao Ch.V.* Peripheral and intracerebroventricular administration of human chorionic gonadotropin alters several hippocampus-associated behaviors in cycling female rats. *Horm. Behav.* 1995. 29 (1): 42–58.
<https://doi.org/10.1006/hbeh.1995.1004>
- Luo C., Zuniga J., Edison E., Palla S., Dong W., Parker-Thornburg J.* Superovulation strategies for 6 commonly used mouse strains. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2011. 50 (4): 471–478. PMID: 21838974
- Lussier J.G., Diouf M.N., Levesque V., Sirois J., Ndiaye K.* Gene expression profiling of upregulated mRNAs in granulosa cells of bovine ovulatory follicles following stimulation with hCG. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017. 15: 88.
<https://doi.org/10.1186/s12958-017-0306-x>
- Ma M., Wang J., Xu L., Zhang Q., Du B., Jiang X., Shi Q., Zhou L., Li B., Saito H., Kurachi H.* Effects of two human chorionic gonadotropin doses administered to the ovarian states during the in vitro fertilization and embryo transfer program. *Biomed. Rep.* 2015. 3 (2): 215–219.
<https://doi.org/10.3892/br.2014.391>
- Mainigi M., Rosenzweig J.M., Lei J., Mensah V., Thomaier L., Talbot Jr C.C., Olalere D., Ord T., Rozzah R., Johnston M.V., Burd I.* Peri-implantation hormonal milieu: elucidating mechanisms of adverse neurodevelopmental outcomes. *Reprod. Sci.* 2016. 23 (6): 785–794.
<https://doi.org/10.1177/1933719115618280>
- Mazumder A.G., Patial V., Singh D.* Mycophenolate mofetil contributes to downregulation of the hippocampal interleukin type 2 and 1 β mediated PI3K/AKT/mTOR pathway hyperactivation and attenuates neurobehavioral comorbidities in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Brain. Behav. Immun.* 2019. 75: 84–93.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.020>
- Movsas T.Z., Weiner R.L., Greenberg M.B., Holtzman D.M., Galindo R.* Pretreatment with human chorionic gonadotropin protects the neonatal brain against the effects of hypoxic-ischemic injury. *Front. Pediatr.* 2017. 5: 232.
<https://doi.org/10.3389/fped.2017.00232>
- Paxinos G., Franklin K.* *Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th ed., Academic Press, 2012.
- Ponjaert-Kristoffersen I., Bonduelle M., Barnes J., Nekkebroeck J., Loft A., Wennerholm U-B., Tarlatzis B.C., Peters C., Hagberg B.S., Berner A., Sutcliffe A.G.* International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics.* 2005. 115 (3): e283–289.
<https://doi.org/10.1542/peds.2004-1445>
- Ptacek J.M., Fagan-Dubin L.* Developmental changes in neuron size and density in the visual cortex and superior colliculus of the postnatal golden hamster. *J. Comp. Neurol.* 1974. 158 (3): 237–242.
<https://doi.org/10.1002/cne.901580302>
- Quaas A.M., Legro R.S.* Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2019. 33: 21–33.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.002>
- Ramos-Ibeas P., Heras S., Gomez-Redondo I., Planells B., Fernandez-Gonzalez R., Pericuesta E., Laguna-Barraza R., Perez-Cerezales S., Gutierrez-Adan A.* Embryo responses to stress induced by assisted reproductive technologies. *Mol. Reprod. Dev.* 2019. 86 (10): 1292–1306.
<https://doi.org/10.1002/mrd.23119>
- Reinert S., Hubener M., Bonhoeffer T., Goltstein P.M.* Mouse prefrontal cortex represents learned rules for categorization. *Nature.* 2021. 593: 411–417.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03452-z>
- Sandin S., Nygren K.G., Iliadou A., Hultman C.M., Reichenberg A.* Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA.* 2013. 310: 75–84.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.7222>
- Santos I.W., Binsfeld L.C., Weiss R.R., Kozicki L.E.* Fertility rates of ewes treated with medroxyprogesterone and injected with equine chorionic gonadotropin plus human chorionic gonadotropin in anoestrous season. *Vet. Med. Int.* 2010. 2010: 978520.
<https://doi.org/10.4061/2010/978520>
- SenGupta J., Gupta P.D., Manchanda S.K., Talwar G.P.* Immunocytochemical localization of binding 'sites' for LH and hCG in preimplantation mouse embryos. *J. Reprod. Fertil.* 1978. 52 (1): 163–165.
<https://doi.org/10.1530/jrf.0.0520163>
- Sunde A.* Embryo culture and phenotype of the offspring. *In Vitro Fertilization.* 2019. 877–889.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-43011-9_74
- Tantitham C., Panunumpa S., Satirapod C.* The effect of human chorionic gonadotropin on the in vitro development of immature to mature human oocytes: a randomized controlled study. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2020. 13 (2): 133–137.
https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_1_20
- Uysal F., Ozturk S., Akkoyunlu G.* Superovulation alters DNA methyltransferase protein expression in mouse oocytes and early embryos. *J. Assist. Re-*

- prod. Genet. 2018. 35: 503–513.
<https://doi.org/10.1007/s10815-017-1087-z>
- Wang Y., Ock S.A., Chian R.C. Effect of gonadotrophin stimulation on mouse oocyte quality and subsequent embryonic development in vitro. Reprod. Biomed. Online. 2006. 12 (3): 304–314.
[https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61002-4](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61002-4)
- Xiong Y., Hu L., Zhang T., Wang M., Xu H., Li T.C., Sun Y., Wang C.C. Effects of high progesterone in in-vitro fertilization cycle on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window. J. Assist. Reprod. Genet. 2020. 37: 33–43.
<https://doi.org/10.1007/s10815-019-01623-6>
- Yu B., Smith T.H., Battle S.L., Ferrell S., Hawkins R.D. Superovulation alters global DNA methylation in early mouse embryo development. Epigenetics. 2019. 14: 780–790.
<https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1615353>
- Zemla R., Basu J. Hippocampal function in rodents. Curr. Opin. Neurobiol. 2017. 43: 187–197.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.04.005>

EFFECTS OF PRENATAL GONADOTROPIN TREATMENT ON THE DEVELOPMENT OF THE BRAIN IN MICE

S. V. Okotrub^{a,b}, I. N. Rozhkova^a, E. Yu. Brusentsev^a, A. M. Gornostaeva^a, D. S. Ragaeva^a, E. A. Chuyko^a, and S. Ya. Amstislavsky^{a,#}

^a*Institute of cytology and genetics, Russian academy of sciences, Siberian Division, Novosibirsk, Russia*

^b*Novosibirsk state university, Novosibirsk, Russia*

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

The study presents data on the effects of ovarian stimulation with the human chorionic gonadotropin (hCG) in mice on the offspring's postnatal development. The offspring of both sexes in hCG-treated dams was lagging of controls in the weight gain at the first neonatal week. Besides, the number of neurons in the brain cortex of hCG-treated male offspring was significantly increased on 42-nd postnatal day without a change in the size of neurons. The number of neurons in the hippocampal CA1 area in the hCG-treated offspring was lower and the neuronal size was larger as compared with such in controls on the 21-st postnatal day. Generally, the results of this study indicate that hCG maternal treatment only slightly affected neonatal development in offspring: some lagging in the weight gain during the first week of life was observed. However, some lagging in the weight gain was observed in the male offspring of hCG-treated mice also at the end of the weaning period. The numbers of neurons in the CA1 area of the hippocampus and the prefrontal cortex were changed in the male offspring of hCG-treated mice at the end of the weaning period and the age of 1.5 mo. correspondingly.

Keywords: mice, human chorionic gonadotropin, offspring, neurodevelopment, brain, number of neurons

УДК 612.82/83+612.821

СУБЪЕКТИВНОЕ ВРЕМЯ: ПРИРОДА И НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

© 2022 г. В. Я. Сергин^{1,*}

¹Институт математических проблем биологии РАН, г. Пущино, Россия

*e-mail: v.sergin@mail.ru

Поступила в редакцию 03.03.2021 г.

После доработки 18.08.2021 г.

Принята к публикации 05.10.2021 г.

В статье рассматриваются природа и нейробиологические механизмы субъективного времени. Показано, что субъективное время является следствием функционирования сознания. Субъективное время порождается сознанием и является одним из его естественных свойств. Строится формальная модель, которая позволяет объяснить психофизиологические механизмы субъективного времени и пока еще загадочные явления, которые оно порождает. Формулируются качественные характеристики субъективного времени, которые хорошо соответствуют обширным экспериментальным данным по восприятию коротких временных интервалов (длительности стимулов и интервалов между ними), а также тем необычным явлениям, которые наблюдаются только эпизодически. Субъективное время — это отдельная сущность, которая непосредственно не зависит от физического времени, хотя может быть связана с ним посредством интенсивности психической активности субъекта.

Ключевые слова: субъективное время, интенсивность субъективного времени, автоотождествление, осознание, сознание, мышление

DOI: 10.31857/S0044467722010099

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия феномен восприятия времени становится предметом широкого изучения. В экспериментальной психологии и физиологии сделано уже довольно много для выяснения его свойств. В качестве физиологических механизмов отсчета внутреннего времени обычно рассматриваются специфические пейсмейкеры или периодические процессы, связанные с обработкой информации в мозге. Можно отметить широкое согласие, которое существует в отношении некоторых важных аспектов восприятия времени. Считается, что интенсивность внутреннего времени определяется интенсивностью текущей психической активности субъекта, связанной с интенсивностью восприятия, мышления или эмоциональной нагрузки.

В обзоре (Teki, 2016) анализируется 150 исследований по этой тематике, выполненных после 2000 г. В обзоре указывается, что способность человека оценивать длительность стимулов и интервалов между ними зависит

от физических свойств стимулов, новизны, процессов внимания, мотивации, эмоций и других факторов. В отношении постулируемых механизмов отсчета внутреннего времени заметна явная тенденция перехода от рассмотрения специализированных пейсмейкеров к системным нейронным механизмам. Превалирующая тенденция современных исследований состоит в том, что обработка физических свойств стимулов и их длительности рассматривается совместно в единой унифицированной нейронной системе. В недавних исследованиях (Matthews, Meck, 2016; Teki et al., 2012) предложен общий принцип сенсорной обработки, согласно которому различные факторы, улучшающие восприятие стимула, должны увеличивать его воспринимаемую длительность. Факторы, ухудшающие восприятие стимула, должны уменьшать воспринимаемую длительность. Следует отметить также гипотезу (Eagleman, Pariyadath, 2009), согласно которой восприятие длительности стимула связано с количеством энергии, затраченной на отображение стимула.

И. Силькис (2011, 2017) предложила гипотезу совместной обработки физических свойств сенсорных стимулов и их временных характеристик в параллельных сенсорных и лимбических нейронных цепях кора – базальные ганглии – таламус – кора. Время поступления стимула (параметр “когда”) определяется совместно с параметром “что”, характеризующим физические свойства стимула. Время циркуляции возбуждения в этих замкнутых нейронных цепях определяет тактовую частоту обработки сенсорных стимулов. Любой фактор, усиливающий отображение стимула в новой коре, ведет к росту тактовой частоты и переоценке длительности воспринимаемого времени (длительности стимулов или интервалов между ними). Факторы, ослабляющие отображение стимула в коре, ведут к снижению тактовой частоты и недооценке длительности воспринимаемого времени.

Важно заметить, что в современных экспериментальных исследованиях восприятия времени речь идет об измерении или оценке реального физического времени. Тем самым, по умолчанию, время в системе восприятия рассматривается как реальное физическое время. Но именно это вызывает сомнения. Хорошо известно, что любые характеристики сенсорного объекта в восприятии кардинально отличаются от характеристик реального физического объекта. Например, световая вспышка определенного цвета в действительности представляет собой пакет электромагнитных волн определенного спектра частот. Тем не менее, если мы смотрим на световое пятно, то видим не поток электромагнитных волн, источником которого оно в действительности является, а его сенсорную характеристику, которую порождает мозг, – световое пятно. Если цвет пятна меняется, например, на красный или зеленый, мы видим не изменение спектра электромагнитных волн, которое в действительности происходит, а изменение цвета пятна. Световое пятно – это сенсорная категория, обобщенная характеристика потока электромагнитных волн, которая порождается мозгом.

В объективном физическом мире нет ничего синего или красного, горького или сладкого. Цвет, запах, прикосновение, теплое, кислое, соленое – все это биологические интерпретации физических и химических воздействий, обладающие адаптивной ценностью и основанные на эволюционном и при-

жизненном опыте организма. Биологические интерпретации (сенсорные и моторные категории) выражают специфические характеристики взаимодействия организма с окружающим миром: твердый, мягкий, жидкий, острый, темный, светлый, близкий, далекий и т.п. Эти категории выражают субъективные качества (психические феномены), которые определяют содержательный аспект восприятия.

Простые субъективные характеристики сложных физических явлений обладают высокой адаптивной ценностью, поскольку позволяют организму быстро и адекватно реагировать на события в окружающей среде. Способность биологических организмов породить субъективные феномены возникла в процессе эволюции и закрепилась естественным отбором в силу высокой эффективности такого способа отображения окружающего мира.

Согласно современным воззрениям, время поступления стимула (параметр “когда”) определяется совместно с параметром “что”, характеризующим физические свойства стимула. Факторы, усиливающие отображение стимула в новой коре, ведут к переоценке длительности воспринимаемого времени, а факторы, ослабляющие отображение стимула, ведут к недооценке длительности воспринимаемого времени. Следовательно, отображение субъективных характеристик стимула и отображение субъективного времени связаны между собой. Принимая во внимание кардинальные различия характеристик “что” в восприятии и в объективном физическом мире, можно утверждать, что время в нашем мозге, субъективное время, может столь же кардинально отличаться от измеряемого физического времени. В некоторых экспериментальных условиях они могут быть связаны и очень близки и тем не менее при других обстоятельствах субъективное время может сколь угодно сильно отличаться от физического времени.

Несмотря на значительные достижения в понимании нейрофизиологических механизмов отсчета временных интервалов, природа субъективного времени остается загадочной. Остается неясным, что может служить непосредственной мерой субъективного времени и какова его шкала. Это делает весьма проблематичным экспериментальное изучение субъективного времени и порождающих его физиологических механизмов.

Каким образом нам удастся адекватно оценивать длительность текущего времени, а также правдоподобно оценивать длительность минувших событий или делать предположения о возможной длительности будущих событий? Почему переживаемое нами время то тянется медленно, то несется вскачь? Почему в детстве время тянется бесконечно долго, а в старости мчится невероятно быстро?

Целью данной работы является выяснение природы субъективного времени. В работе не предлагается никаких специальных или экзотических гипотез относительно физиологических или психических механизмов, порождающих субъективное время. Мы полагаем, что субъективное время является следствием функционирования сознания, которое известно нам по биологическим фактам. Для пациентов под наркозом нет времени и нет никаких сознательных явлений. Во время сна без сновидений нет ни времени, ни сознания. Все это позволяет предположить, что субъективное время порождается сознанием и является одним из его естественных свойств.

Если это действительно так, то выяснение природы субъективного времени может быть основано на рассмотрении процессов функционирования сознания и успех такого исследования зависит от обоснованности наших представлений о психобиологических механизмах сознания. В качестве теоретической основы исследования времени примем разработанную в последние годы модель автоотождествления как физиологического механизма осознания, которая хорошо соответствует экспериментальным данным нейрофизиологии и электрофизиологии головного мозга человека (Сергин 1994, 1998, 2009, 2016, 2020; Sergin, 1994, 2000, 2017, 2021). Модель автоотождествления хорошо соответствует обширным экспериментальным данным о временных характеристиках сознательного восприятия и позволяет понять нейронные механизмы широкого круга феноменов сознательной активности мозга. Мы вправе ожидать, что такая модель может неявно содержать в себе и нейронные механизмы формирования субъективного времени.

Таким образом, данную работу можно рассматривать как частную попытку выяснить ключевые свойства субъективного времени, опираясь на модель автоотождествления паттернов нейронной активности в коре головного мозга человека.

АВТООТОЖДЕСТВЛЕНИЕ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ОСОЗНАНИЯ

Способность человека осуществлять явное внутреннее представление как внешних объектов, так и конструируемых внутри образов, является наиболее ярким и специфическим свойством сознания. Функционирование сознания всегда связано с явными представлениями образов, символов, звуков, запахов, прикосновений и т.п. и неотделимо от них. Никакая сознательная деятельность мозга невозможна без явного представления данных, которое, вероятно, является ключевым свойством осознания. Если это действительно так, то какой нейробиологический механизм может осуществлять явное представление данных и тем самым порождать психически переживаемый феномен их осознания? Ответу на этот вопрос посвящены недавние работы (Сергин, 2009, 2016; 2020; Sergin, 2000, 2017, 2021). Здесь мы ограничимся только их кратким изложением.

Как известно, в процессе восприятия стимул порождает в одной или нескольких областях коры специфический паттерн возбуждения. Можно предположить, что выходные нейроны этих областей коры формируют паттерн нейронной активности, тождественный паттерну входного возбуждения. Выходной паттерн нейронной активности может передаваться на входы тех же областей коры через автономные массивованно-параллельные обратные связи. Тождественные (совпадающие в основных чертах) паттерны возбуждения, порождаемые стимулом и передаваемые по обратным связям, складываются на одних и тех же нейронных структурах (рис. 1), вызывая разрядку все большего числа нейронов и увеличивая интенсивность возбуждения этих структур. Такой циклический процесс с положительной обратной связью взрывообразно увеличивает интенсивность специфического паттерна возбуждения. Специфичность пространственного возбуждения коры акцентирует специфические характеристики стимула, обеспечивая его категоризацию.

Результат категоризации – цвет, звук, запах – выражает субъективный смысл сенсорного стимула. Паттерн категоризации передается на вход и включается в цикл автоотождествления, обеспечивая интенсивное отображение субъективного смысла стимула. Отображение сенсорных категорий (внутренних данных)

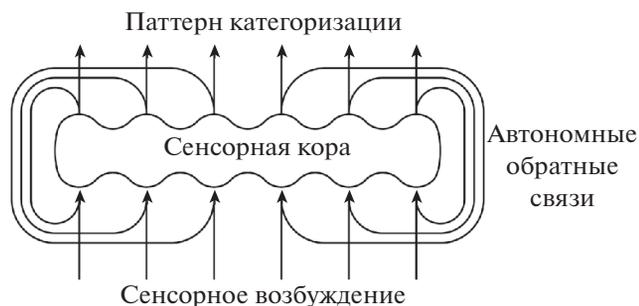


Рис. 1. Локальная схема процесса автоотождествления. Связи с другими областями коры и подкорковыми структурами не показаны (Сергин, 2009).

Fig. 1. Local scheme of the autoidentification process. Links with other areas of the cortex and subcortical structures are not shown (Sergin, 2009).

паттернами входной нейронной активности коры есть представление этих категорий субъекту в качестве элементов отображения внешнего мира. В результате внешний мир оказывается представленным субъекту не в объективных характеристиках физического мира, а в сенсорных категориях: цвет, вкус, запах, тактильные ощущения и т.п. Это и есть первичные субъективные качества, субъективные ощущения (более глубокое рассмотрение проблемы субъективного качества содержится в статье (Анохин, 2021)).

Следует подчеркнуть, что осознается не входное возбуждение, а сенсорные категории, которые порождаются нейронной структурой коры в ответ на входное возбуждение. Сенсорные категории – это внутренние данные, которые содержатся в памяти, а процесс автоотождествления является способом представления внутренних данных в явной форме. Это значит, что внешнее событие сначала должно быть воспринято, т.е. представлено в сенсорных категориях, и только потом мозг сможет осознать его. Осознание является формой вторичной обработки данных, а процессы неосознаваемого восприятия и осознания оказываются разделенными по времени.

Можно дать априорную оценку вероятной длительности цикла автоотождествления, исходя из экологических условий восприятия. Из постулируемого механизма следует, что любой сигнал должен пройти по крайней мере один цикл автоотождествления, чтобы мозг мог осознать его. Тогда время цикла должно быть меньше характерных времен-

ных интервалов изменений в окружающей среде, существенных для выживания организма. В противном случае важные изменения в окружающей обстановке будут происходить, а их осознание не будет успевать за событиями. Адаптивно значимые события, такие как быстрые движения животных, погоня, прыжки, удары лапой, а также время оборонительной реакции характеризуются спектрами, высокочастотные компоненты которых имеют периоды около 0.1 с. Измеренные спектры турбулентности в приземном слое атмосферы, связанные с вихрями и ливнями, колебаниями веток деревьев, кустарников, травы и другими вариациями окружающей среды, имеют резкий спад около 0.1 с. Время цикла автоотождествления – это период квантования непрерывного сигнала. Представление непрерывного сигнала дискретной выборкой требует по крайней мере двух отсчетов за период самой высокочастотной компоненты спектра непрерывного сигнала. Тогда период квантования должен быть меньше или приблизительно равным 50 мс, что является теоретической оценкой времени цикла автоотождествления.

Если сенсорные сигналы подвергаются в аппарате осознания последовательной циклической обработке, то сигналы, попадающие в разные циклы, должны восприниматься как последовательные во времени. Тогда минимальное время, обеспечивающее различение последовательных сигналов, равно длительности цикла. Следовательно, теоретически необходимо существование временного порога различения последовательных событий, величина которого совпадает со временем цикла. Этот временной порог не должен сильно зависеть от модальности сигналов, поскольку порождается универсальным механизмом коры головного мозга.

Порог различения последовательных стимулов был экспериментально установлен еще в 60-е годы прошлого века, он оказался приблизительно одинаковым для слуховой, зрительной и тактильной модальностей, а также для чередующихся стимулов разных модальностей и составляет около 60 мс (Hirsh, Sherrick, 1961; Kristofferson, 1967; Efron, 1973), что близко к теоретической оценке времени цикла автоотождествления. Если порог различения последовательных событий порождается временем синхронной циркуляции возбуждения в нейронных структурах, то он должен

изменяться под влиянием тренировки, как и любой физиологический процесс. “Поразительный эффект обучения” (Efron, 1973) обнаружен в самом деле. У тренированных субъектов порог различения последовательных стимулов уменьшается до 15–20 мс для слуховой, зрительной, тактильной и чередующихся модальностей (Hirsh, Sherrick, 1961). Приблизительное равенство порогов различения для разных модальностей, а также их одинаковые изменения под влиянием тренировки, несмотря на кардинальные анатомические и физиологические различия соответствующих перцептивных органов, свидетельствуют об универсальности аппарата осознания в коре головного мозга.

Циклическая обработка информации должна проявляться в особенностях восприятия непрерывности движения (действительного или кажущегося). Примером может служить восприятие кинофильма. Время цикла является минимально различимым временем, поэтому дискретная последовательность кадров кинофильма должна восприниматься как непрерывная, если последовательные кадры попадают в каждый цикл автоотождествления. Если кадры фильма предъявляются через цикл или реже, то такая последовательность может восприниматься как дискретная. Таким образом, из модели автоотождествления следует необходимость существования некоторой критической частоты, выше которой наблюдается непрерывное движение, а ниже — дискретное. Причем численное значение этой критической частоты должно соответствовать частоте циклов. Такая частота действительно существует, она известна как критическая частота слияния мельканий и составляет 10–50 Гц, что соответствует времени цикла 20–100 мс. Эта экспериментальная оценка времени цикла хорошо соответствует нашей теоретической оценке.

Гипотеза автоотождествления влечет за собой точно формулируемые следствия в отношении временных характеристик осознания сигналов. Анализ обширных психофизиологических данных, относящихся к таким феноменам, как движение, временной порог, временная суммация, обратная маскировка, слияние мерцаний и многих других, позволяет оценить время цикла автоотождествления величиной порядка нескольких десятков миллисекунд, которая может варьировать в диапазоне от 10 до 100 мс (Сергин, 1994; 1998;

2016; Sergin, 1994; 2000; 2017). Следовательно, соответствующую полосу частот циклических процессов можно оценить диапазоном приблизительно от 10 до 100 Гц.

Сенсорное осознание — это осознание внешних событий, которые отображаются паттернами нейронной активности коры и становятся внутренними сигналами мозга. В процессе мышления операционная активность мозга также отображается паттернами нейронной активности коры. Поэтому нейрофизиологический механизм осознания результатов операционной активности мозга может быть аналогичен механизму осознания сенсорных сигналов. Механизм автоотождествления оказывается универсальным аппаратом осознания сигналов, как порождаемых сенсорным входом, так и генерируемых самим мозгом (Сергин, 2016; Sergin, 2017).

Частота циклических процессов автоотождествления является физиологической характеристикой, она может быть различной у разных людей и зависеть от состояния субъекта и интенсивности переживаемых событий, аналогично тому, как это имеет место для других периодических процессов, например, частоты пульса и дыхания. На увеличение потока информации I по любому перцептивному каналу механизм автоотождествления должен отвечать увеличением частоты циклов f_c , чтобы успевать включать ее в процесс осознания. Следовательно,

$$f_c \sim I. \quad (1)$$

Это соотношение имеет две асимптотики. Если поток информации очень велик, частота может достигать значения, увеличение которого физиологически невозможно. При дальнейшем росте входной информации механизм автоотождествления не может справиться с нагрузкой, что означает функциональный отказ сознания как системы обработки данных и физиологически может выражаться стрессом. Если поток входной информации очень мал, частота падает до минимума, соответствующего состоянию релаксации, что может выражаться ощущениями замедленного течения мыслей, ленивой созерцательности, скуки и пустоты. Следовательно, зависимость частоты циклических процессов от потока входной информации можно представить возрастающей функцией с двумя асимптотиками, около 10 и 100 Гц, как это показано на рис. 2.

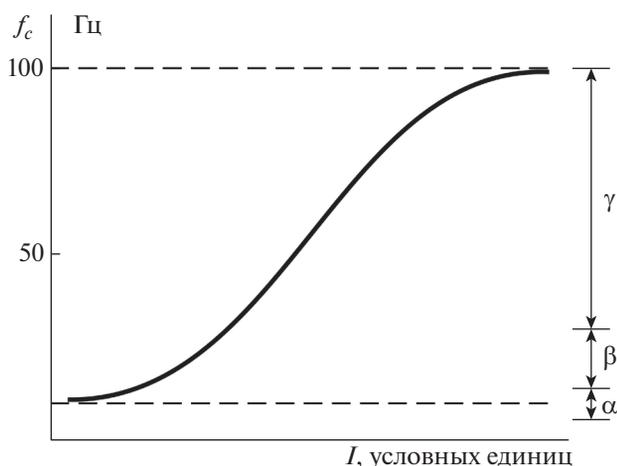


Рис. 2. Зависимость частоты циклов автоотождествления f_c от потока входной информации I . Справа показаны альфа- (8–13 Гц), бета- (14–30 Гц) и гамма- (30–100 Гц) диапазоны электрической активности коры головного мозга.

Fig. 2. Dependence of the frequency of auto-identification cycles on the flow of input information I . On the right are shown alpha (8–13 Hz), beta (14–30 Hz) and gamma (30–100 Hz) ranges of electrical activity of the cerebral cortex.

Процессы автоотождествления реализуются в обширных областях коры головного мозга. Если эти циклические процессы действительно существуют, то они могут быть обнаружены прямыми измерениями электрической активности коры. Ф. Крик и К. Кох (Crick, Koch, 1990; Koch, Crick, 1994) выполнили анализ обширных электрофизиологических данных и обнаружили, что зрительное осознание коррелирует с высокочастотной электрической активностью коры головного мозга в диапазоне 30–70 Гц. Этот диапазон точно соответствует центральной полосе частотной характеристики аппарата осознания, представленной на рис. 2.

Данные электро- и магнитоэнцефалографии показывают, что интенсивная сознательная активность мозга характеризуется высокочастотной электрической активностью коры в бета (14–30 Гц) и гамма (30–100 Гц) диапазонах. В состоянии релаксации, отсутствии внешних стимулов или с закрытыми глазами электрическая активность смещается в низкочастотную область с преобладанием альфа-ритма (8–13 Гц) (Кропотов, 2010). Таким образом, высокочастотные колебания электрической активности в диапазоне от 10 до 100 Гц, которые должны поро-

даться процессами автоотождествления в коре головного мозга, не только существуют в действительности, но и являются доминирующими.

В каких областях коры головного мозга происходит осознание сенсорных данных? Согласно гипотезе автоотождествления, осознание осуществляется посредством автономных обратных связей. Поэтому осознание любой сенсорной характеристики может происходить только в той области коры, которая отображает данное сенсорное качество. Например, осознание цвета должно происходить в основном в зрительной области V4, специализация которой связана с отображением цвета, а осознание движения — преимущественно в специализированной области МТ.

Данные первичных зрительных областей коры V1 и V2 также должны осознаваться. Только в этом случае возможно рассмотрение деталей зрительного поля с высоким пространственным разрешением. Известно, что больные с пораженной престириарной корой и сохраненной областью V1 способны идентифицировать отдельные линии и простые контуры и могут аккуратно их копировать. Это значит, что сенсорные признаки не только отображаются, но и осознаются посредством механизмов зрительной области V1. Но больные неспособны воспринимать совокупность линий как единое целое, например, как дом или собор (Zeki, 1993). Осознание целостных образов возможно только посредством процессов автоотождествления в престириарной и ассоциативной коре, в которых эти образы формируются и которые оказались разрушенными.

Осознание осуществляется в тех же областях коры, в которых происходит неосознаваемое восприятие и формирование моторного ответа. Поэтому автономные обратные связи должны существовать в проекционных и специализированных областях коры всех сенсорных модальностей, а также в моторных и ассоциативных областях, включая височную, теменную и лобную доли. Во всех случаях осознается то содержание, которое соответствует функциям данной области коры.

Вероятным кандидатом на роль анатомической основы аппарата автоотождествления может быть распределенная система кора — базальные ганглии — таламус — кора (Силькис, 2006, 2007, 2011, 2017). В этой системе

нейроны каждой области новой коры проецируются в определенную область стриатума, которая затем, через выходные ядра базальных ганглиев, проецируется в область таламуса, которая иннервирует ту же область коры (рис. 3).

В такой системе интенсивное возбуждение определенной области коры вызывает активацию дофаминергических клеток стриатума, что ведет к последующей реорганизации в цепи, растормаживанию соответствующих клеток таламуса и усилению специфического возбуждения этой области коры. И.Г. Силькис (2006, 2007) показала, что такие дофамин-зависимые положительные обратные связи могут вызывать рост интенсивности и контрастности специфического паттерна возбуждения коры. Время циркуляции возбуждения в замкнутых цепях составляет 20–25 мс и может изменяться в зависимости от физиологических параметров. Взаимодействие холинергической и дофаминергической систем является важнейшим условием функционирования параллельных цепей кора – базальные ганглии – таламус – кора (Силькис, Маркевич, 2017).

Система кора – базальные ганглии – таламус – кора хорошо соответствует априорным условиям аппарата автоотождествления, которые, в свою очередь, соответствуют обширным экспериментальным данным психобиологии и электрофизиологии головного мозга человека. Мы вправе ожидать, что такая система может неявно содержать в себе нейронные механизмы, порождающие специфические свойства субъективного времени.

ПРИРОДА СУБЪЕКТИВНОГО ВРЕМЕНИ

Циклические процессы автоотождествления создают внутреннюю временную шкалу, обеспечивающую различие событий во времени и оценку их продолжительности. Поэтому функционирование механизма автоотождествления должно объяснять способности человека оценивать продолжительность коротких временных интервалов, известные по экспериментальным данным. Согласно модели автоотождествления, сознательное восприятие представляет собой дискретный последовательный процесс. Если это действительно так, то способность человека определять длительность коротких временных интервалов должна быть ограни-

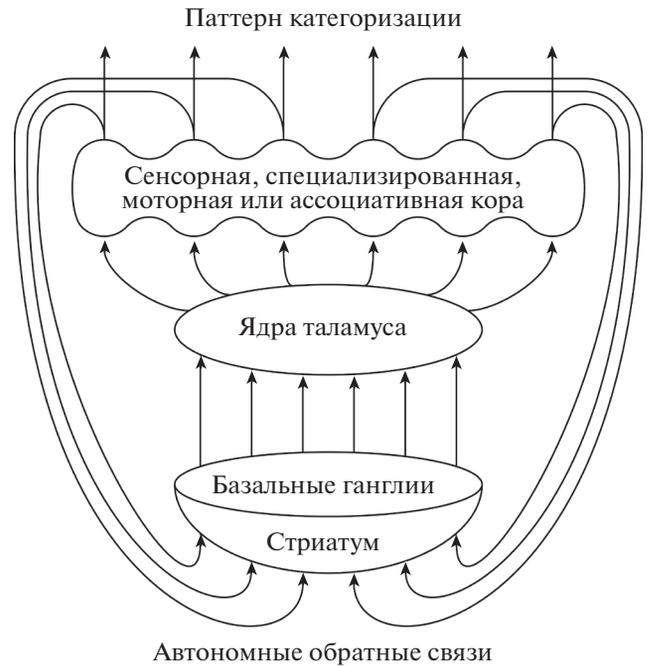


Рис. 3. Упрощенная схема автономных обратных связей в системе кора – базальные ганглии – таламус – кора. Другие связи с подкорковыми структурами мозга не показаны.

Fig. 3. Simplified scheme of autonomous feedbacks in the cortex-basal ganglia-thalamus-cortex system. Other connections with the subcortical structures of the brain are not shown.

чена ошибкой, равной величине дискретности (времени цикла).

Как известно, поток информации определяется числом различных состояний сигнала в единицу времени. Если в психофизической задаче оценки временных интервалов экспериментальные условия определены так, что единственной варьируемой характеристикой является их длительность D , то поток информации $I \sim 1/D$. Частота цикла f_c и его длительность τ_c связаны соотношением $f_c = 1/\tau_c$. Подставляя эти выражения в формулу (1) частотной характеристики аппарата осознания $f_c \sim I$, находим $1/\tau_c \sim 1/D$, откуда

$$\tau_c \sim D. \quad (2)$$

То есть время цикла автоотождествления должно возрастать при увеличении длительности оцениваемых интервалов и сокращаться при их уменьшении. Тогда минимальная ошибка оценки интервалов должна соответствовать минимальной длительности цикла и составлять приблизительно 10–12 мс. С ро-

стом длительности оцениваемых интервалов длительность циклов должна возрастать, что может увеличивать минимальную ошибку оценки интервалов до 100 мс. Относительная ошибка оценки длительности интервалов в линейном диапазоне частотной характеристики, представленной на рис. 2, должна оставаться приблизительно постоянной $\delta D/D \approx \text{const}$. Следовательно, при увеличении или уменьшении длительности оцениваемых интервалов в несколько раз минимальная ошибка субъективной оценки должна увеличиваться или уменьшаться во столько же раз.

Эти теоретические предсказания хорошо согласуются с результатами многолетних экспериментальных исследований А. Кристофферсона (Kristofferson, 1967, 1980, 1984), который обнаружил эффект квантования ошибки субъективной оценки длительности временных интервалов. В этих работах установлено, что величина кванта времени является функцией длительности оцениваемых интервалов. Удвоение или деление пополам длительности оцениваемых интервалов заданное число раз удваивает или делит величину кванта в то же число раз. При изменении длительности оцениваемых интервалов от 100 до 800 мс величина кванта изменяется от 12 до 100 мс (Kristofferson, 1980, 1984). То есть экспериментально установленная ошибка субъективной оценки длительности временных интервалов (величина кванта времени) изменяется в точном соответствии со временем цикла автоотождествления. А. Кристофферсон (1984) пришел к заключению, что причиной квантования субъективной оценки длительности интервалов является неизвестный периодический процесс, обеспечивающий внутренний отсчет времени. Из нашей модели становится понятной природа этого периодического процесса, который представляет собой циклический процесс автоотождествления.

Введем понятие интенсивности (скорости) субъективного времени Y_t как отношения субъективного времени к физическому. Согласно современным воззрениям можно предположить, что интенсивность субъективного времени зависит от интенсивности психической активности субъекта Y_s . Кроме того, субъективное время связано с частотой циклических процессов автоотождествления f_c , поэтому можно написать $Y_t \approx Y_t(Y_s, f_c)$.

Интенсивность Y_t не должна содержать размерности времени, поскольку она представляет собой отношение субъективного времени к физическому. Интенсивность психической активности субъекта Y_s можно рассматривать как число событий (образов, символов, знаков и т.п.), отнесенное к единице времени и, следовательно, содержащее размерность времени $[1/c]$. Из двух определяющих параметров Y_s и f_c можно единственным образом сконструировать функцию, не имеющую размерности времени:

$$Y_t \sim Y_s/f_c. \quad (3)$$

То есть интенсивность субъективного времени определяется интенсивностью психической активности субъекта Y_s , отнесенной к частоте циклических процессов автоотождествления.

Субъективное время оказывается привязанным не к физическому времени, а к интенсивности психической активности субъекта. Это значит, что субъективное время является отдельной сущностью, которая непосредственно не зависит от физического времени, хотя может быть связана с ним посредством интенсивности психической активности субъекта.

Рассмотрим частный случай, когда интенсивность психической активности субъекта определяется только интенсивностью потока воспринимаемой информации $Y_s \sim I$, тогда

$$Y_t \sim I/f_c. \quad (4)$$

Поскольку $f_c \sim I$, то для линейного диапазона частотной характеристики, представленной на рис. 2, имеем $f_c \approx kI$, где k — коэффициент пропорциональности. Интенсивность субъективного времени определяется в этом случае так:

$$Y_t \approx I/f_c \approx I/kI \approx 1/k \approx \text{const}. \quad (5)$$

Следовательно, в широком диапазоне типичных экологических условий и внутренних параметров субъекта, в которых сохраняются условия линейности частотной характеристики процессов автоотождествления, интенсивность субъективного времени остается постоянной величиной. Это обстоятельство, вероятно, и позволяет нам адекватно оценивать длительность текущего времени, а также правдоподобно оценивать длительность ми-

нувших событий или делать предположения о возможной длительности будущих событий.

Способность субъекта правильно оценивать длительность коротких временных интервалов сохраняется только в линейном диапазоне частотной характеристики. Если интенсивность потока информации растет, частота процессов автоотождествления стремится к максимальному значению $f_c \rightarrow f_c^{\max}$. Из частотной характеристики (рис. 2) видно, что при больших значениях частоты величина f_c изменяется мало, и можно написать $f_c \rightarrow f_c^{\max} \approx \text{const}$. Тогда из выражения (3) следует, что в этой области частот интенсивность субъективного времени $Y_t \sim Y_s/f_c^{\max} \sim Y_s$ увеличивается с ростом интенсивности психической активности субъекта:

$$Y_t \sim Y_s. \quad (6)$$

Рост интенсивности субъективного времени означает, что оценка длительности стимулов и интервалов между ними будут преувеличиваться по отношению к реальному физическому времени. Следовательно, внешние события будут казаться происходящими медленнее, чем они происходят в действительности.

Аналогичные рассуждения справедливы и для области низких частот: $f_c \rightarrow f_c^{\min} \approx \text{const}$. Тогда из выражения (3) также следует $Y_t \sim Y_s/f_c^{\min} \sim Y_s$ или $Y_t \sim Y_s$. То есть интенсивность субъективного времени уменьшается с уменьшением интенсивности психической активности субъекта. Следовательно, в этой области частот субъективная оценка времени будет преуменьшаться по отношению к реальному физическому времени. Поэтому внешние события будут казаться происходящими быстрее, чем они происходят в действительности.

Таким образом, в линейном диапазоне частотной характеристики интенсивность субъективного времени является постоянной величиной, что обеспечивает способность субъекта правильно оценивать длительность коротких временных интервалов. В области асимптотических продолжений слева и справа от линейного диапазона справедливо выражение (6). Поэтому при возрастании психической активности субъекта оценка длительности коротких интервалов времени будет преувеличиваться по отношению к реальному физическому времени. При снижении интенсивности психиче-

ской активности субъекта оценка длительности времени будет преуменьшаться по отношению к реальному физическому времени.

Таким образом, из модели автоотождествления (осознания) следуют причинно-следственные отношения, которые разделяют функциональное пространство восприятия временных интервалов на три области: область недооценки длительности временных интервалов, область адекватной оценки и область переоценки длительности интервалов. Эти теоретические следствия модели полностью соответствуют обширным экспериментальным данным по восприятию длительности коротких временных интервалов (Силькис, 2011, 2017; Matthews, Meck, 2016; Teki et al., 2012; Teki, 2016).

ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ОБЛАСТЬ ПРОЦЕССОВ ОСОЗНАНИЯ

Специальный интерес представляет высокочастотная асимптотика процессов автоотождествления. Если интенсивность потока информации растет, частота процессов автоотождествления стремится к максимальному значению $f_c \rightarrow f_c^{\max} \approx \text{const}$, которое остается приблизительно постоянным. Подставляя это соотношение в (3), получаем

$$Y_t \sim Y_s/f_c^{\max}. \quad (7)$$

То есть в этом случае интенсивность субъективного времени растет вместе с ростом интенсивности психической активности субъекта Y_s . Рост интенсивности субъективного времени может ощущаться как очень быстрое течение субъективного времени по сравнению с реальным физическим временем. В связи с этим рассмотрим важный предельный случай.

Известно, что возникновение ситуации, которая грозит человеку неотвратимой гибелью, вызывает сверхактивацию мозга. Такая сверхактивация мозга вызывается оценкой значимости переживаемых событий, что эквивалентно мгновенному росту величины $Y_s \uparrow$. В то же время частота автоотождествления физически ограничена временем циркуляции возбуждения по замкнутому контуру $f_c \leq f_c^{\max}$, поэтому интенсивность субъективного времени Y_t внезапно возрастает также скачком. Высокая скорость внутреннего субъективного времени может создавать ощущение

ние замедленного течения внешних событий. Окружающий мир вдруг почти останавливается, в то время как мысли протекают чрезвычайно быстро и с исключительной ясностью (благодаря высокой активации мозга). Максимальное количество циклов в единицу времени f_c^{\max} означает максимальную производительность сознания как системы обработки данных. Становятся доступными для осознания быстро протекающие события и детали окружающей обстановки, обычно недоступные для сознательного восприятия. Становится возможным, за единицу физического времени, больше воспринять, осознать и сделать. На краткий миг открывается возможность сверхбыстрых и адекватных действий в опасной для жизни ситуации.

Аномально высокая активация мозга может происходить в экстремальных ситуациях, в моменты крайней опасности. Известны многочисленные случаи, описанные в литературе, когда за краткие мгновения перед внутренним взором субъекта пронесится вся его жизнь. Описаны случаи, когда в условиях неотвратимой угрозы, вызывающей сверхактивацию мозга, внешние события вдруг начинают казаться замедленными, в то время как мысли протекают быстро и с исключительной ясностью. Такая реакция организма обладает высокой адаптивной ценностью, поэтому могла возникнуть и закрепиться в эволюционном процессе. Но уже давно, в более безопасных условиях жизни человеческого общества, потребность в экстремальной реакции уменьшилась и в настоящее время обнаруживается довольно редко и лишь у немногих людей.

Эти рассуждения довольно трудно подтвердить или опровергнуть прямыми экспериментами, поскольку экспериментатор не вправе подвергать жизнь испытуемого неотвратимой угрозе. Тем не менее существуют многочисленные свидетельства участников боевых действий, достоверность которых не вызывает сомнений и которые подтверждают наши рассуждения. Такие свидетельства широко представлены как в биографической литературе участников войны, так и в интернете. Мы не будем на них специально останавливаться, но все же рассмотрим один характерный случай.

Рассказ фронтовика. “Просыпаюсь и слышу немецкую речь... Вот тут все и произошло.

Время вдруг страшно замедлилось. Смотрю — из вентиляционного короба показались гранаты. Летят, одна, другая, третья — медленно, словно их на веревочке опускают, только веревочки никакой нету. Падают они, но медленно-медленно! Вращаются, поблескивают, зеленые, с длинными деревянными ручками — на всю жизнь перед глазами. Я как замороженный смотрю и думаю: конец тебе, голубчик. Но спокойно как-то так думаю, без тоски или паники. А они все падают и падают. Ну, сколько гранате падать два с половиной метра? Секунду? А они минут десять падали, я даже устал смотреть. Закрыв глаза и жду, а взрывов все нет и нет. Я даже подумал: надо встать да выйти из землянки. И тут как рванет — один взрыв, второй, на третьем я сознание потерял.” (Ломтев, 2009).

Имеются также редко цитируемые свидетельства ученых, которые в обычных условиях неожиданно попадали в экстремальные ситуации. Профессор N вспоминает эпизод из школьных лет. Однажды, переходя улицу, он неосторожно перебежал дорогу перед идущим трамваем, поскользнулся на обледенелой поверхности и упал рядом с рельсами. В это время на параллельных путях появился трамвай, идущий в противоположном направлении. N оказался на скользкой поверхности в узком пространстве между движущимися трамваями. Как ни странно, он не испугался и внезапно увидел, что трамваи движутся еле-еле, а колеса проворачиваются чрезвычайно медленно, так что он успевал вытаскивать руку или ногу из-под очередного колеса. Трамвай проехали, он встал и пошел дальше.

Другой эпизод, также относящийся к детству, вспоминает доктор S. “Было мне тогда около 12 лет, и я с приятелем такого же возраста купался в речке. Река текла в красивых и высоких скальных берегах. Сами понимаете, если есть скала, на нее надо забраться. Когда я забрался метров на 10 и до вершины оставалось около метра, то обнаружил, что вверху нет ни трещинки, ни зацепки. Вниз спускаться нельзя, наверняка упаду и разобьюсь. Но никакого испуга не было. Я знал, что умереть никак не могу. Я оглянулся вокруг себя и вдруг увидел, что птицы летят неуклюже и как-то очень медленно. Как коровы, подумалось мне. Крылья еле-еле поднимались и опускались, и можно было рассмотреть каждое перышко. Но было дело и поважнее. Я глянул на скалу и, вероятно, все же обнару-

жил какие-то зацепки, потому что довольно быстро забрался наверх и бессильно лег на скалу”.

Во всех известных эпизодах доминирования сознания в моменты смертельной угрозы окружающий мир почти останавливается. Ситуация осознается с чрезвычайной ясностью. Нет никакого страха. Мысль работает быстро и очень четко. Такое психофизиологическое состояние прямо противоположно страху, панике и инстинктивному (бессознательному) поведению, которое хорошо известно и доступно экспериментальному исследованию.

Высокочастотная граница процесса автоотождествления f_c^{\max} в обычных экспериментальных условиях составляет величину порядка 100 Гц. В случае сверхактивации мозга эта величина может на короткое время возрасти скачком. Тем не менее она все равно ограничена временем циркуляции возбуждения по замкнутому контуру. Это значит, что и в экстремальных условиях сверхактивации мозга высокочастотная граница частоты автоотождествления остается жестким ограничивающим параметром.

НИЗКОЧАСТОТНАЯ ВРЕМЕННАЯ ШКАЛА

Восприятие коротких временных интервалов или осознание сенсорных событий формируют высокочастотную шкалу субъективного времени. В отличие от нее, мысли и образы в нашем мозге составляют низкочастотные последовательности. Мы способны осознавать результаты операционной активности мозга и можем произвольно управлять этой активностью, т.е. думать. Примером произвольного управления может служить вербальное повторение: человек произносит слово, слышит его, запоминает, произносит вновь и т.д. Это циклический вербальный процесс сенсорно-моторного повторения. Слова не обязательно произносить вслух, человек может повторять их про себя, что составляет процесс внутреннего сенсорно-моторного повторения. Повторение – управляемый процесс, его можно прерывать и возобновлять вновь, его содержание можно произвольно изменять.

Зрительное повторение представляет собой циклический процесс сенсорно-моторного воспроизведения зрительных образов.

Многие зрительные образы, их признаки, свойства и операции над ними выражаются словами и, следовательно, отображаются паттернами речевой моторной системы. Чтобы визуализировать образ, достаточно назвать его про себя или вслух. Называя определенное слово, человек активирует речевую моторную систему, паттерны которой передаются в ассоциативную зрительную кору. Специфическая реакция долговременной зрительной памяти порождает соответствующий образ.

Процедуры преобразования фигур (декомпозиция, сдвиги, повороты и т.п.) также управляются паттернами речевой моторной системы. Эти процессы образного мышления осуществляются посредством механизмов зрительно-вербального повторения. Б. Кохен (Cohen, 1986), анализируя обширный экспериментальный материал, находит, что внутренняя речь играет основную роль в вызове и управлении образами разных модальностей.

Экспериментальные данные показывают, что типичная частота вербального повторения составляет 3–6 Гц, частота зрительного повторения несколько ниже (Klatzky, 1975). Заметим для сравнения, что тактовая частота аппарата осознания на порядок выше и составляет 30–70 Гц, а частота неосознаваемой обработки, вероятно, составляет сотни герц.

Процедура сенсорно-моторного повторения доступна обозрению и управляема. Физиологически это возможно потому, что повторение является низкочастотным процессом и его содержание доступно обозрению с помощью высокочастотного аппарата автоотождествления (осознания), который надстроен над контуром повторения (рис. 4). Череда мысленных образов, слов или символов управляема посредством программного аппарата моторной системы и доступна обозрению посредством аппарата автоотождествления. Взаимодействующие механизмы сенсорно-моторного повторения и автоотождествления позволяют нам формировать образы, сцены и диалоги, наблюдать и изменять их, порождая подвижный и управляемый мир сознательного опыта (Сергин, 2020, Sergin, 2021).

В процессе повторения мы можем исключать некоторые элементы или добавлять другие, менять местами элементы выборки, объединять некоторые элементы в группы или разделять их. Повторение нескольких эле-

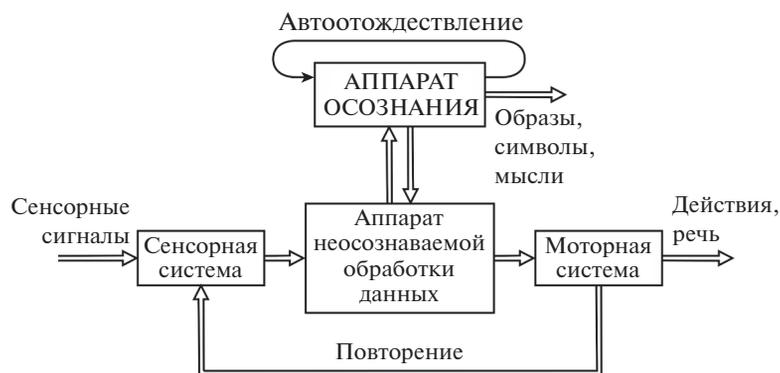


Рис. 4. Схема взаимодействия процессов сенсорно-моторного повторения и осознания данных (Сергин, 1994).

Fig. 4. Scheme of interaction of sensory-motor rehearsal processes and data awareness (Sergin, 1994).

ментов в различных сочетаниях, их сопоставление, манипулирование ими — это и есть процесс мышления. Воспроизводимость и наблюдаемость различных сочетаний позволяют отбирать причинно-следственные отношения. Способность устанавливать причинно-следственные связи является ключевым свойством человеческого разума.

Внутренняя речь и диалоги с самим собой в высшей степени характерны для психики человека. Это та большая рутинная работа, которую постоянно выполняет наш мозг. Внутренний диалог своей назойливой повторяемостью очень напоминает персеверацию — патологическую настойчивость в повторении начатых действий у больных с поражениями префронтальной коры. Избавиться от непроизвольной череды мыслей очень трудно: стоит нам прервать текущую череду мыслей, как она тут же сменяется другой. Внутренний диалог осуществляется посредством сенсорно-моторного повторения, которое является управляемым процессом. Тогда почему мы не можем прекратить череду мыслей и освободить мозг от всяких мыслей вообще просто по своему желанию?

Модель сенсорно-моторного повторения позволяет ответить на этот вопрос. Среди сенсорных функций мозга доминирует детектирование движения, что является наиболее важным для адаптации к изменениям в окружающей среде. Среди множества реакций организма доминирует действие, что обусловлено той же причиной. Внутреннее сенсорно-моторное повторение — это центральный процесс порождения и детектирования действия, поэтому он является доминирующим.

Обучение людей с раннего детства основано на многократном повторении звуков, слов, фраз, стихов, песенок, многократном написании черточек, сопрягающих линий, букв, чисел, символов, многократном счете и т.п. Тренируется и межмодальное повторение: слышим-пишем (диктант), видим-говорим (рассказ по картинке) и т.п. Обучение и постоянная тренировка разных способов сенсорно-моторного повторения, обусловленные самим характером нашей цивилизации, превращают естественный доминирующий процесс в стойкий рефлекс.

Внутренний диалог невозможно остановить по желанию, как невозможно прекратить по желанию действие рефлекса. Но можно изменить содержание внутреннего диалога и тем самым изменить набор нейронных структур, осуществляющих сенсорно-моторное повторение (например, при переходе от вербального к зрительному повторению). Изменение содержания диалога осуществляется посредством программного аппарата моторной системы, который доступен произвольному управлению.

Процесс сенсорно-моторного повторения порождает в коре головного мозга взрослых людей доминирующие очаги возбуждения, которые могут препятствовать влияниям префронтальной коры и других отделов мозга или даже подавлять их активность. В результате повторение мыслей и образов оказывается динамически обособленным от других психических процессов. Это и порождает относительную обособленность сознания от остальной психики.

Аппарат рассудочного мышления базируется на данных долговременной памяти и процессах сенсорно-моторного повторения. Повторение создает временную шкалу, которая определяет последовательность событий. Эта низкочастотная шкала принципиально отличается от высокочастотной шкалы процессов осознания. Шкала процессов сенсорно-моторного повторения формируется низкочастотной последовательностью семантических категорий (мыслей и образов), специфические качества которых последовательно осознаются, что позволяет сравнивать их и отличать последующие события от предыдущих. Формируется крупномасштабная шкала семантических категорий, которая позволяет различать прошлое и будущее и оценивать длительность прошедшего времени.

Семантические последовательности могут соответствовать различным масштабам физического времени, от микро- до макроуровней, и относиться к настоящему, прошлому или будущему. В каждом частном случае аппарат мышления, включающий сенсорно-моторное повторение семантических категорий, формирует соответствующую временную шкалу и отображает временную последовательность событий. Семантически значимые временные последовательности многократно повторяются (физически или мысленно) и запоминаются в долговременной памяти. Эти последовательности и составляют основу наших представлений о процессах во времени: биографических, исторических, временах года, перипетий урагана или вспышки молнии. Субъективное время оказывается привязанным не к физическому времени, а к психической активности субъекта.

Интенсивность психической активности субъекта Y_s зависит от интенсивности внутренних событий. Внутренние события – это последовательности мыслей, образов, слов, символов, ощущений и т.п. В этой статье мы рассмотрим самый простой случай, когда интенсивность внутренних событий Y_s определяется только частотой сенсорно-моторного повторения f_s . В первом приближении можно написать

$$Y_s \sim f_s. \quad (8)$$

С другой стороны, из соотношения (1) следует, что частота циклических процессов автоотождествления f_c зависит от интенсивно-

сти потока информации, который в данном случае определяется интенсивностью психической активности субъекта

$$f_c \sim Y_s. \quad (9)$$

Тогда

$$f_c \sim f_s. \quad (10)$$

То есть частота автоотождествления пропорциональна частоте сенсорно-моторного повторения, что соответствует смыслу этих процессов: с ростом интенсивности внутренних событий частота автоотождествления должна возрасти, чтобы обеспечивать последовательное осознание этих событий. Данные Кристофферсона (Kristofferson, 1980, 1984), рассмотренные в начале статьи, являются прямым экспериментальным подтверждением этого утверждения.

Возвращаясь к соотношению (3), заметим, что интенсивность субъективного времени растет, если увеличивается психическая активность субъекта $Y_t \sim Y_s/f_c$. Поскольку $Y_s \sim f_s$, получаем

$$Y_t \sim f_s/f_c. \quad (11)$$

Аппарат автоотождествления должен быть адаптирован к типичной интенсивности внутренних событий. Поэтому в линейном диапазоне частотной характеристики аппарата автоотождествления отношение $f_s/f_c = R$ должно сохраняться приблизительно постоянным. Типичная частота автоотождествления f_c составляет 30–70 Гц. Частота сенсорно-моторного повторения f_s находится в диапазоне 3–6 Гц. Тогда отношение

$$f_s/f_c = R \approx 0.1. \quad (12)$$

Эта оценка отношения R соответствует экспериментальным данным, полученным по большому количеству здоровых испытуемых среднего возраста в типичных экологических условиях. Составляющие отношения R являются дофамин-зависимыми функциями, поэтому его величина может быть максимальной в юном возрасте и уменьшаться к старости. Признаками истощения ресурсов дофамина и других нейромодуляторов являются известные старческие болезни, такие как болезнь Альцгеймера или Паркинсона.

Неравенство

$$f_s/f_c < R \quad (13)$$

означает пониженную интенсивность субъективного времени. С увеличением возраста это неравенство становится более сильным, что ведет к дальнейшему уменьшению интенсивности субъективного времени. Поэтому внешние события могут казаться происходящими быстрее, чем это имеет место в действительности. В результате может возникать ощущение, будто физическое время движется слишком быстро и человек просто не успевает за событиями. Только что было утро и вот уже вечер, куда делся целый день? Это может порождать ощущение неудержимо быстрого бега времени: годы летят.

Вегетативная нервная система является наиболее древней частью нервной организации млекопитающих. В индивидуальном развитии человека она формируется и достигает максимальной эффективности раньше других частей нервной системы. Ресурсы дофамина и других нейромодуляторов максимальны уже в детском возрасте, что порождает неравенство

$$f_s/f_c > R. \quad (14)$$

Высокая интенсивность субъективного времени может порождать у детей ощущение замедленного течения внешних событий. Время идет, а вокруг ничего не происходит. Нужны игры и сказки, чтобы заполнить время. Дети не ходят шагом, они всегда бегают, что позволяет привести в соответствие высокую интенсивность внутреннего времени с малоподвижным окружающим миром.

Таким образом, ощущения скорости субъективного времени на протяжении жизни человека вполне соответствуют выражению (3). В первой половине статьи показано, что это соотношение хорошо описывает и субъективное восприятие длительности коротких временных интервалов. Все это позволяет утверждать, что соотношение $Y_t \sim Y_s/f_c$ выражает важную фундаментальную закономерность субъективного восприятия времени. В статье даны примеры приложений этого соотношения для анализа процессов субъективного восприятия времени в различных частных случаях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субъективное время, это время, которое мы ощущаем непосредственно, как и другие свойства нашего существования (жарко, хо-

лодно, весело, грустно). Это и есть наше внутреннее (психическое) время.

Выполненное исследование показывает, что время в нашем мозге (субъективное время) порождается нейробиологическими механизмами сознания. Такая концепция позволяет объяснить широкое разнообразие феноменов субъективного времени, как доступных систематическому экспериментальному изучению, так и наблюдаемых только эпизодически. Показано, что в широком диапазоне типичных состояний субъекта и окружающей среды интенсивность субъективного времени остается постоянной величиной. Именно поэтому мы способны адекватно оценивать длительность текущего времени, а также правдоподобно оценивать длительность минувших событий или делать предположения о возможности длительности будущих событий.

Если психическая активность субъекта возрастает, интенсивность субъективного времени увеличивается (время движется быстрее), поэтому оценка длительности воспринимаемых интервалов времени преувеличивается по отношению к реальному физическому времени. Внешние события могут казаться протекающими медленнее, чем это имеет место в действительности. Если интенсивность психической активности субъекта снижается, интенсивность субъективного времени уменьшается (время движется медленнее), поэтому оценка длительности воспринимаемых интервалов времени преуменьшается. Внешние события могут казаться протекающими быстрее, чем это имеет место в действительности.

Из нашей концепции следуют причинно-следственные отношения, которые разделяют функциональное пространство восприятия временных интервалов на три области: область недооценки длительности временных интервалов, область адекватной оценки и область переоценки длительности интервалов. Эти теоретические следствия модели полностью соответствуют современным экспериментальным данным по восприятию длительности коротких временных интервалов.

Субъективное время может кардинально отличаться от измеряемого физического времени. В некоторых экспериментальных условиях они могут быть связаны и очень близки, и тем не менее при других обстоятельствах субъективное время может сколь угодно

сильно отличаться от физического времени. Субъективное время оказывается привязанным не к физическому времени, а к интенсивности психической активности субъекта. Это значит, что субъективное время является отдельной сущностью, которая непосредственно не зависит от физического времени, хотя может быть связана с ним посредством интенсивности психической активности субъекта.

Возникновение ситуации, которая грозит человеку неотвратимой гибелью, вызывает сверхактивацию мозга. Интенсивность субъективного времени внезапно возрастает скачком. Высокая скорость внутреннего субъективного времени создает впечатление замедленного течения внешних событий. Окружающий мир вдруг почти останавливается, в то время как мысли протекают чрезвычайно быстро и с исключительной ясностью (благодаря высокой активации мозга). Становятся доступными для осознания быстро протекающие события и детали окружающей обстановки, обычно недоступные для сознательного восприятия. Становится возможным, за единицу физического времени, больше воспринять, осознать и сделать. На краткий миг открывается возможность сверхбыстрых и адекватных действий в опасной для жизни ситуации.

Процессы рассудочного и образного мышления реализуются посредством циклических механизмов сенсорно-моторного повторения и автоотождествления. Череду мысленных образов, слов или символов управляема посредством программного аппарата моторной системы и доступна обозрению посредством аппарата автоотождествления. Повторение создает временную шкалу семантических категорий, которая определяет последовательность событий. Низкочастотные последовательности семантических категорий (мыслей и образов) позволяют различать прошлое и будущее и оценивать длительность прошедшего времени.

Семантические последовательности могут соответствовать различным масштабам физического времени, от микро- до макроуровней, и относиться к настоящему, прошлому или будущему. В каждом частном случае аппарат мышления, включающий сенсорно-моторное повторение семантических категорий, формирует соответствующую временную шкалу и отображает временную последовательность событий. Семантически значимые временные последовательности многократно по-

вторяются (физически или мысленно) и запоминаются в долговременной памяти. Эти последовательности и составляют основу наших представлений о процессах во времени: биографических, исторических, временах года, перипетий урагана или вспышки молнии.

В детском возрасте интенсивность субъективного времени велика, что может породить у детей ощущение замедленного течения внешних событий. Дети не ходят шагом, они всегда бегают, что позволяет привести в соответствие высокую интенсивность внутреннего времени с малоподвижным окружающим миром.

В старости характерна пониженная интенсивность субъективного времени, поэтому внешние события могут казаться происходящими быстрее, чем это имеет место в действительности. В результате возникает ощущение, будто физическое время движется слишком быстро. Это может породить чувство неудержимо быстрого бега времени: годы летят.

В среднем возрасте физиологические параметры организма наилучшим образом адаптированы к характерным условиям окружающей среды. Нейробиологические механизмы функционируют в линейных диапазонах своих шкал. Человек “шагает в ногу” со временем. Таким образом, существуют три этапа, три возраста в жизни человека, которые выражаются неотъемлемыми специфическими ощущениями течения субъективного времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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/S00444677210032>
- Кропотов Ю.Д.* Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия. Донецк; издатель Заславский, 2010. 506 с.
- Ломтев А.* Бег времени. На войне как на войне ... Журнал Чудеса и приключения. 2009. 6: 23–25.
- Сергин В.Я.* Сознание как система внутреннего видения. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1994. 44 (4–5): 627–639.
- Сергин В.Я.* Психофизиологические механизмы осознания: гипотеза самоотождествления.

- Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1998. 48 (3): 558–571.
- Сергин В.Я.* Нейронные механизмы сознательно-го восприятия: гипотеза автоотождествления. Лекция на XI Всероссийской научно-технической конференции “Нейроинформатика-2009”. Лекции по нейроинформатике. Ред. Тюменцев Ю.В. М.: МИФИ, 2009. 35–65 с.
- Сергин В.Я.* Автоотождествление паттернов нейронной активности как физиологический механизм осознания. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2016. 66 (3): 259–278. <https://doi.org/10.7868/S0044467716020076>
- Сергин В.Я.* Автоотождествление и сенсорно-моторное повторение как физиологические механизмы сознания. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2020. 70 (5): 696–720. <https://doi.org/10.31857/S004446772005010X>
- Силькис И.Г.* Вклад синаптической пластичности в базальных ганглиях в обработку зрительной информации (гипотетический механизм). Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2006. 56 (6): 742–756.
- Силькис И.Г.* Роль дофамин-зависимых перестроек активности в цепях кора-базальные ганглии–таламус–кора в зрительном внимании (гипотетический механизм). Успехи физиол. наук. 2007. 38 (4): 21–38.
- Силькис И.Г.* Возможный механизм участия цепей кора-базальные ганглии–таламус–кора в восприятии времени. Успехи физиологических наук. 2011. 42 (2): 41–56.
- Силькис И.Г.* Унифицированный нейронный механизм влияния внимания, эмоций и неврологических заболеваний на восприятие субсекундных временных интервалов (роль базальных ганглиев). Успехи физиологических наук. 2017. 48 (4): 78–94.
- Силькис И.Г., Маркевич В.А.* Взаимовлияние ацетилхолина, дофамина и ГАМК на функционирование кортико-стрионигральной нейронной сети при болезнях Альцгеймера и Паркинсона (гипотетический механизм). Нейрохимия. 2017. 34 (1): 16–30.
- Cohen V.H.* The Motor Theory of Voluntary Thinking. Consciousness and self-regulation. Eds R.J. Davidson et al. N. Y.: Plenum Press, 1986. V. 4. 19–37 pp.
- Crick F., Koch C.* Some reflections on visual awareness. Gold Spring Harbor Symp. on Quantit. Biol. 1990. Vol. LV: 953–962.
- Eagleman D.M., Pariyadath V.* Is subjective duration a signature of coding efficiency? Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2009. 364 (1525): 1841–1851.
- Efron R.* Conservation of temporal information by perceptual systems. Perception and psychophysics. 1973. 14 (3): 518–530.
- Hirsh I.J., Sherrick C.E.* Perceived order in different sense modalities. J. of Exp. Psychol. 1961. 62: 423–432.
- Klatzky R.* Human Memory. Structures and Processes. Freeman, 1975.
- Kristofferson A.B.* Attention and Psychophysical Time. Acta Psychologica. 1967. 27: 93–100.
- Kristofferson A.B.* A Quantal Step Function in Duration Discrimination. Perception and Psychophysics. 1980. 27 (4): 300–306.
- Kristofferson A.B.* Quantal and Deterministic Timing in Human Duration Discrimination. Annals of New York Academy of Sciences. 1984. 423: 3–15.
- Koch C., Crick F.* Some Further Ideas Regarding the Neuronal Basis of Awareness. Large-Scale Neuronal Theories of the Brain. Eds. Koch, C. and Davis, J. Cambridge, MA: MIT Press. 1994. 93–110 pp.
- Matthews W.J., Meck W.H.* Temporal cognition: connecting subjective time to perception, attention, and memory. Psychol. Bull. 2016. 142 (8): 865–907.
- Sergin V.Ya.* Consciousness as a data-processing system. Neural Network World. 1994. 4 (5): 601–608.
- Sergin V.Ya.* Nature of Sensory Awareness: The Hypothesis of Self-Identification. In Complex Brain Function: Conceptual Advances in Russian Neurosciences. Eds. Miller R., Ivanitsky A.M., Balaban P.M. Harwood Academic Publishers. 2000. 97–112 pp.
- Sergin V.Ya.* Auto-Identification of Neuronal Activity Patterns as a Physiological Mechanism of Awareness. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2017. 47 (7): 737–750. <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0462-7>
- Sergin V.Ya.* Autoidentification and Sensorimotor Rehearsal as a Physiological Mechanisms of Consciousness. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2021. 51 (5): 648–665. <https://doi.org/10.1007/s11055-021-1118-x>
- Teki S., Grube M., Griffiths T.D.* A unified model of time perception accounts for duration-based and beat-based timing mechanisms. Front Integr. Neurosci. 2012. V. 5. Article 90. <https://doi.org/10.1007/s11055-017-0462-7>
- Teki S.* A citation-based analysis and review of significant papers on timing and time perception. Front. Neurosci. 2016. 95: 58–61.
- Zeki S.M.* A vision of brain. Blackwell Scientific Publications. 1993. 366 p.

SUBJECTIVE TIME: NATURE AND NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS**V. Ya. Sergin^{a,#}**^a*Institute of Mathematical Problems of Biology of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russia*[#]*e-mail: v.sergin@mail.ru*

The article discusses the nature and neurobiological mechanisms of subjective time. It is shown that subjective time is a consequence of the functioning of consciousness. Subjective time is generated by consciousness and is one of its natural properties. A formal model is being built that allows one to explain the psychophysiological mechanisms of subjective time and the still mysterious phenomena that it generates. Qualitative characteristics of subjective time are formulated, which are in good agreement with extensive experimental data on the perception of short time intervals (the duration of stimuli and the intervals between them), as well as those unusual phenomena that are observed only occasionally. Subjective time is a separate entity that does not directly depend on physical time, although it can be associated with it through the intensity of the subject's mental activity.

Keywords: subjective time, intensity of subjective time, auto-identification, awareness, consciousness, thinking, imagination