

СОДЕРЖАНИЕ

Том 71, номер 4, 2021

Специальный выпуск: Нейробиология развития

Редакторы выпуска Р. И. Мачинская, В. В. Раевский

Обзоры и теоретические статьи

Онтогенез кортико-лимбической системы и риск тревожных расстройств в подростковый период

Н. Н. Дыгало 439

BDNF и старческое угнетение когнитивных функций

Д. Г. Семенов, А. В. Беляков 453

Оценка управляющих функций у детей 3–6 лет: состояние, проблемы и перспективы

А. В. Курганский 468

Functional near-infrared spectroscopy applications in developmental cognitive neuroscience

М. А. Sitnikova and S. B. Malykh 485

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Поздние компоненты связанных с событиями потенциалов у детей, подростков и взрослых при чтении слов

Е. И. Гальперина, О. В. Кручинина, Е. П. Станкова, А. Н. Корнев 500

A longitudinal study of electroencephalogram spatial connectivity maturation in children and adolescents-northerners (from 8 to 16/17 years old)

N. V. Shemyakina, Zh. V. Nagornova, and S. I. Soroko 515

Отражение процесса созревания ЦНС у детей и подростков Северного региона РФ в динамике интегральных параметров ЭЭГ

В. П. Рожков, М. И. Трифионов, С. И. Сороко 529

Alpha-band functional connectivity during modality-specific anticipatory attention in children aged 9–10 years: EEG-source coherence analysis

I. V. Talalay, A. V. Kurgansky, and R. I. Machinskaya 547

Влияние периодичности и гласности звука на ответы слуховой коры мозга детей

Т. А. Строганова, К. С. Комаров, Д. Е. Гояева, Т. С. Обухова, Т. М. Овсянникова, А. О. Прокофьев, Е. В. Орехова 563

Информация

Правила для авторов

578

Contents

Vol. 71, No. 4, 2021

Special Issue: Neurobiology of Development

R. I. Machinskaya and V. V. Raevsky (Issue Editors)

Reviews and theoretical articles

Ontogenesis of the cortico-limbic system and the risk of anxiety disorders during adolescence <i>N. N. Dygalo</i>	439
BDNF and senile cognitive decline <i>D. G. Semenov, A. V. Belyakov</i>	453
Assessment of executive functions in children 3–6 years old: current state, problems and future directions <i>A. V. Kurgansky</i>	468
Functional near-infrared spectroscopy applications in developmental cognitive neuroscience <i>M. A. Sitnikova, S. B. Malykh</i>	485

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

Late ERP components elicited by written words processing in children, adolescents and adults <i>E. I. Galperina, O. V. Kruchinina, E. P. Stankova, A. N. Kornev</i>	500
A longitudinal study of electroencephalogram spatial connectivity maturation in children and adolescents-northerners (from 8 to 16/17 years old) <i>N. V. Shemyakina, Zh. V. Nagornova, S. I. Soroko</i>	515
CNS development in children and adolescents of the Russian Federation Northern region and its reflection in the dynamics of integral EEG parameters <i>V. P. Rozhkov, M. I. Trifonov, S. I. Soroko</i>	529
Alpha-band functional connectivity during modality-specific anticipatory attention in children aged 9–10 years: EEG-source coherence analysis <i>I. V. Talalay, A. V. Kurgansky, R. I. Machinskaya</i>	547
The effect of periodicity and “vowelness” of a sound on cortical auditory responses in children <i>T. A. Stroganova, K. S. Komarov, D. E. Goiaeva, T. S. Obukhova, T. M. Ovsiannikova, A. O. Prokofyev, E. V. Orekhova</i>	563

Information

Instruction to authors	578
------------------------	-----

УДК 57.054; 577.25

ОНТОГЕНЕЗ КОРТИКО-ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И РИСК ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ В АДОЛЕСЦЕНТНЫЙ ПЕРИОД

© 2021 г. Н. Н. Дыгало^{1,2,*}

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Кафедра физиологии, Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

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

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.

После доработки 04.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Взаимодействия миндалины, префронтальной коры и гиппокампа, ключевых структур кортико-лимбической системы играют важную роль в формировании поведенческих ответов на угрожающие стимулы. Особенности онтогенеза этих взаимодействий как на уровне формирования между структурами афферентных и эфферентных связей, так и протекающих в них нейротрансмиттерных и нейротрофических процессов могут быть причинами повышенного в подростковом (подростковый) период риска психосоциальных расстройств по сравнению с более ранними и последующими периодами жизни. Критический анализ данных литературы по этой проблеме является важным для прояснения механизмов формирования психопатологии подросткового возраста и, возможно, последующего поиска путей ее коррекции.

Ключевые слова: онтогенез, миндалина, префронтальная кора, гиппокамп, тревожность, мозговой нейротрофический фактор, нейротрансмиттеры, оптогенетика, хемогенетика, BDNF

DOI: 10.31857/S0044467721030047

ВВЕДЕНИЕ

Тревожными расстройствами страдают около 12% людей, что обуславливает необходимость выяснения механизмов патогенеза этих расстройств и возможных путей их коррекции (Craske, Stein, 2016). Повышенная частота эпизодов тревожности отмечается в подростковом возрасте, что полагают также определенным предиктором психиатрических заболеваний в последующие возрастные периоды (Zimmermann et al., 2019).

В модельных экспериментах на животных обнаружено, что активность нейронов базолатеральной миндалины (BLA) запускает психоповеденческие ответы на угрожающие стимулы. В этих ответах участвуют нейротрансмиттеры и нейротрофические факторы, влияющие на развитие и функционирование нейронных ансамблей, осуществляющих контроль психосоциальных функций (Tovote et al., 2015). Функции миндалины тесно сопряжены с такими структурами, связанными

с восприятием и переработкой угрожающей информации, как гиппокамп и префронтальная кора, что позволяет объединять их в единую кортико-лимбическую систему. Поэтому исследования, направленные, помимо анализа развития и функционирования этих структур отдельно, также на оценку возрастных особенностей их взаимодействия, особенно в период начала проявления тревожных расстройств, являются полезными для выявления важных компонентов формирования психопатологии.

Онтогенез кортико-лимбической системы грызунов

У грызунов нейроэпителиальные клетки дают начало первым нейронам на 9–9.5-й день эмбрионального развития и далее начинают формироваться структуры мозга. К 15–17.5 дням внутриутробного развития появляются и начинают миграцию к своим местам располо-

жения все нейроны, составляющие корковые и подкорковые области головного мозга (Rice, Barone, 2000; Carney et al., 2006; Semple et al., 2013; Jin, 2016). Нейроны, предшественники которых зарождаются в вентрикулярной зоне в районе границы зачатков коры и полосатого тела, мигрируют в развивающиеся структуры базального конечного мозга, в основном в пириформную кору и миндалину (Carney et al., 2006).

Миндалина, основная функция которой связана с контролем эмоций, включает не менее 10 функционально и анатомически различных субъядер (Sah et al., 2003; Premachandran et al., 2020). Значительная часть формирования клеточного состава этой структуры происходит в течение первых трех недель постнатального онтогенеза, что сопровождается существенными изменениями в размере, количестве и плотности клеток, морфологии дендритов, количестве синаптических контактов и экспрессии белков, необходимых для обеспечения функции нейронов (Ehrlich et al., 2012; Ryan et al., 2015; Bessières et al., 2019). Развитие отдельных областей миндалины происходит неравномерно. Например, к 7-му дню постнатального онтогенеза центральная и медиальная миндалины достигают большего процента от взрослого объема (52% и 77% соответственно), чем ядра базального комплекса (29–44%), основное увеличение объема которого происходит у крыс между 20-м и 35-м днями жизни (Premachandran et al., 2020). В течение первого постнатального месяца главные нейроны базального ядра миндалины крыс претерпевают заметные изменения свойств, состоящие в снижении их мембранной постоянной и увеличении спайковой активности (Ehrlich et al., 2012).

Гиппокамп, состоящий из зубчатой извилины и четырех (CA1-4) полей, играет ключевую роль в обучении и памяти, а также пространственной навигации. Эта структура развивается у крыс в основном в течение перинатального периода (Altman, Bayer, 1990; Tole, Grove, 2001). Так, образование зубчатой извилины из клеток-предшественников — зубчатого нейроэпителия — начинается на 13.5-й день эмбрионального развития (Urbán, Guillemot, 2014), но к моменту рождения в ней присутствует лишь примерно 15% клеток, обнаруживаемых в сформировавшейся структуре (Rice, Barone, 2000).

Созревание медиальной префронтальной коры (mPFC), вовлекаемой в контроль когнитивных функций и эмоций, происходит позже, чем других структур, и совпадает с началом проявления поведения, сопряженного с эмоциональным обучением (Tovote et al., 2015; Zimmerman et al., 2019). Процесс созревания включает в себя пролиферацию и миграцию нейронов, рост дендритов, формирование нейронных микро- и макросетей через эфферентные/афферентные аксональные проекции, а также тонкую настройку синаптических контактов и плотности нейронов, зависящую от их активностей (Schubert et al., 2015). Подростковый период развития mPFC полагают критическим для формирования поведенческого торможения. Структурные изменения в этот период сопровождаются, например, изменениями поведения, связанного с вознаграждением (Premachandran et al., 2020).

Связи кортико-лимбической системы

Префронтальная кора (PFC), миндалина и гиппокамп являются фундаментальными для формирования реакций страха, что обеспечивается установлением обширных связей как внутри самих структур, так и между ними.

У грызунов связь между VLA и центральными частями миндалины образуется быстро в течение первых 10 дней постнатального развития, опережая установление связей этой структуры с внешними для нее отделами мозга, импульсы от которых лежат в основе зависящего от миндалины поведения (Ryazantseva et al., 2020). Хотя проекции нейронов миндалины в PFC обнаруживаются уже на 7-й день жизни крыс (Bouwmeester et al., 2002a), основная иннервация коры миндалиной формируется в подростковом и молодом взрослом возрасте во втором—третьем месяцах жизни (Cunningham et al., 2002; Pattwell et al., 2017). Причем если в иннервации миндалиной некоторых других структур, например, таламуса и прилежащего ядра, не наблюдается серьезных изменений в период между 7-м и 26-м днями, то иннервация коры реорганизуется из диффузного неонатального (на 7–9-й дни) в четко очерченный с 11-го и последующие дни жизни паттерн. Этот процесс сопровождается увеличением плотности синапсов на возбуждающих и тормозных нейронах (Cunningham et al., 2002, 2008). В установлении иннервации из VLA в PFC интересен позд-

ний подростковый период, в котором, по сравнению с предыдущими периодами, наблюдается “расцвет” пластичности с высокой скоростью формирования и элиминации синаптических бутонов (Delevich et al., 2018).

Связь VLA с афферентными областями мозга, хотя и немного позже, чем между латеральной и центральными ядрами миндалина, также устанавливается в первые недели жизни грызунов. Сенсорные области таламуса начинают посылать проекции в VLA вскоре после рождения – на 7-й день жизни (Vouwmeester et al., 2002б). Проекция каудальных отделов коры в миндалину, по данным этих авторов, в это время лишь начинают появляться, но уже в течение второй постнатальной недели достигают зрелого паттерна.

В период между 21-м и 39-м днями жизни у крыс, судя по повышению коннективности, формируются взаимные проекции между миндалиной и гиппокампом (Zoratto et al., 2018).

Установление взаимосвязей между отделами мозга сопровождается изменениями морфологических компонентов, обеспечивающих эти взаимосвязи (Zimmerman et al., 2019). В раннем подростковом возрасте лабораторных грызунов имеется, например, перепроизводство аксонов и синапсов, за которым в более позднем подростковом возрасте следует быстрое сокращение их количества (Crews et al., 2007). В миндалине укорачиваются дендриты (Zehr et al., 2006) и происходит постоянное увеличение плотности волокон, соединяющих миндалину и mPFC (Cunningham et al., 2002). Синаптические связи с возбуждающими и тормозными нейронами миндалина для проекций из mPFC устанавливаются в период завершения инфантильного периода одновременно с массивным увеличением синаптической нейротрансмиссии в мозге (Arruda-Carvalho et al., 2019). В последующем подростковом возрасте связи mPFC-VLA дополнительно модифицируются за счет усиления возбуждающих синапсов, а также временного всплеска тормозной регуляции. Последнее коррелирует с увеличением спонтанных тормозных токов в возбуждающих нейронах, свидетельствуя, что созревание связи mPFC-VLA достигает пика в период активного формирования основной тормозной нейромедиаторной системы с нейромедиатором гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) (Arruda-Carvalho et al., 2019). Многочисленные данные указывают, что

особенности активностей возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии в миндалине в подростковый период могут оказывать длительное влияние на текущее и последующее поведение.

Нейромедиаторные системы

Нейромедиаторные системы, вовлекаемые в контроль психоэмоциональных состояний, таких как депрессия и/или повышенная тревожность, используют для коммуникаций спектр различных транснамиттеров, включающий глутамат, ГАМК, моноамины, ацетилхолин, эндогенные опиоиды и каннабиноиды, а также нейропептиды, например, окситоцин. Баланс их стимулирующих и/или тормозных влияний определяет активность нейронов и в итоге психоэмоциональное состояние индивида.

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС млекопитающих, играющим значительную роль в регуляции множества функций и поведения, а также в развитии ЦНС (Luján et al., 2005). Большинство связей между нейронами структур мозга и внутри отдельных областей, участвующих в регуляции психоэмоциональных ответов, являются глутаматергическими. Развитие депрессивно-подобных и тревожных состояний сопровождается изменениями экспрессии генов, кодирующих белки метаболитических и субъединиц ионотропных рецепторов, а также транспортеров глутамата в мозге (Dygaló et al., 2020a).

Анализ экспрессии генов этих белков в онтогенезе грызунов выявил низкий уровень mPFC субъединицы NMDA-рецепторов NR1 в первые дни жизни и его существенное увеличение к 20-му дню (Monyer et al., 1994). Из NR2-субъединиц в незрелых глутаматергических синапсах многих областей мозга до 7-го дня постнатальной жизни преобладает NR2B, которая далее в большинстве NMDA-рецепторов замещается на NR2A (Laurie et al., 1997; Monyer et al., 1994). В латеральной миндалине неонатальных крыс NMDA-рецепторы также состоят в основном из комплекса субъединиц NR1/NR2B, но к 21-му дню NR2B заменяется на NR2A в значительной части этих рецепторов (Wang et al., 2008). В отличие от латеральной миндалина, в центральной миндалине и в PFC глутаматергические синапсы сохраняют мультимеры NR1/NR2B и во взрослом состоянии (Lopez

De Armentia, Sah, 2003). Преобладание в латеральной миндалине до 3-й недели жизни субъединиц NR2B, обуславливающих замедленную кинетику восстановления рецепторов после деактивации (Vicini et al., 1998), ассоциировано с проявлениями тревожности в этом возрасте. Пик экспрессии NR2B в 5-м слое PFC в позднем подростковом/раннем взрослом возрасте обеспечивает длительную потенциацию в ответ на стимуляцию вентрального гиппокампа (Flores-Barrera et al., 2014), подтверждая взаимодействие гиппокампа и PFC в ответах на стимулы, активирующие гиппокамп.

В mPFC крыс уровни экспрессии генов субъединиц NMDA-рецепторов NR1 и NR2A, а также индикатора активности нейронов c-Fos достигали в подростковом возрасте самых высоких значений на протяжении всего времени от рождения до взрослого состояния (Schirper et al., 2019). Поскольку миндалина опережает в своем развитии mPFC (Casey et al., 2008), это обуславливает недостаточность контроля со стороны mPFC над ее активностью, проявляющуюся повышенной экспрессией c-Fos в этой области (Somerville et al., 2010). В свою очередь повышенные уровни экспрессии c-Fos в mPFC в подростковом возрасте могут отражать компенсаторную активацию нейронов mPFC для сохранения контроля над миндалиной (Henson et al., 2017).

Связывание лиганда с рецепторами глутамата AMPA-типа в BLA 1–7-дневных грызунов невелико; хотя далее оно прогрессивно увеличивается, достигая взрослого уровня к 21-му дню жизни (Insel et al., 1990). В коре и гиппокампе в период от рождения до подросткового возраста также происходит прогрессивное увеличение экспрессии субъединиц AMPA-рецепторов GluR1-3 (Standley et al., 1995; Martin et al., 1998).

Число нейронов, продуцирующих тормозный нейромедиатор ГАМК, снижается в миндалине грызунов между второй и третьей постнатальной неделями жизни. При этом, однако, увеличиваются плотность ГАМК-ергических волокон (Brummelte et al., 2007) и количество синапсов на нейронах миндалины, на что указывает возрастающее в несколько раз число шипиков между 10-м и 28-м днями (Bosch, Ehrlich, 2015). На протяжении всего развития ГАМК-В-рецепторы функционально экспрессируются на таламических и корковых проекциях, иннервирую-

щих основные нейроны латеральной миндалины. Активация рецепторов угнетает высвобождение глутамата из окончаний этих проекций. Количество ГАМК, способного воздействовать на ГАМК-В-рецепторы, невелико у молодых животных, однако оно увеличивается с возрастом, что является критическим фактором тонического ГАМК-зависимого пресинаптического ингибирования сенсорных входов в латеральную миндалину (Bosch, Ehrlich, 2015). В первые постнатальные дни жизни функциональное торможение нейронов префронтальной коры у грызунов практически не выявляется (Luhmann, Prince, 1991). Передача сигналов через ГАМК-А-рецепторы достигает функционального созревания в гиппокампе этих животных между 10-м и 12-м днями жизни (Ben-Ari, 2002).

Взаимосвязь миндалины и PFC зависит также от тонкого баланса между возбуждающими и тормозными эффектами дофаминергических сигналов (Floresco, Tse, 2007). Наибольшие концентрации дофамина и норадреналина в миндалине крыс мужского пола выявляются в возрасте 25–60 дней и далее снижаются по мере взросления (Siddiqui, Shah, 1997). В PFC уровни дофамина также достигают пиковых значений в подростковом возрасте по сравнению с более ранними или более поздними периодами жизни (Kalsbeek et al., 1988). Экспрессия дофаминовых рецепторов начинает повышаться в гиппокампе крыс с рождения и достигает взрослого уровня к 28–35-му дням жизни (Tarazi, Baldessarini, 2000). Помимо дофамина, на вовлечение в обеспечение функционирования сети миндалина–PFC–гиппокамп указывают также суммированные в относительно недавнем обзоре ограниченные сведения о серотонине, норадреналине, ацетилхолине, эндогенных опиоидах и каннабиноидах, нейропептидах кортиколиберине и окситоцине (Kim et al., 2017).

Нейрохимические изменения, происходящие в кортико-лимбических структурах в подростковом возрасте, могут отражать важную роль этого периода онтогенеза для формирования механизмов психоэмоциональной регуляции.

Психоэмоциональные ответы

Параллельно со структурным и нейрохимическим формированием механизмов, обеспечивающих ответы организма на внешние стимулы, начинает проявляться и адап-

тивное поведение. Уже в ранний период, когда крысята начинают покидать гнездо (12–15-й дни жизни), они быстро учатся избегать запах, предъявляемый в сочетании с аверсивным стимулом. Обучение этому поведению в отсутствие матери вызывает активацию миндалины (Moriceau, Sullivan, 2006). Информацию о потенциально угрожающих факторах индивид получает и использует для организации адекватных ситуаций вегетативных и поведенческих реакций с участием различных систем организма и отделов мозга. Ключевую роль в центральном нервном звене этой функциональной системы играет сеть префронтальная кора–миндалины–гиппокамп. Неблагоприятные события в ранние периоды жизни, включающие даже неправильное питание матери (Glendining et al., 2018), могут изменить структурное формирование этих отделов мозга и установление между ними нормальных взаимоотношений, что в свою очередь может явиться причиной развития психиатрических нарушений.

Миндалины является ключевой областью, выполняющей первостепенную роль в обработке эмоциональных реакций, а тревога, депрессия, стресс и фобии связаны с ненормальным функционированием этой структуры мозга (Cullen et al., 2014). Например, на грызунах было показано, что такое стрессорное воздействие как социальная изоляция уже в ювенильном периоде сопровождается повышенной тревожностью, обусловленной более высокой возбудимостью пирамидных нейронов BLA (Lin et al., 2018). Именно этот комплекс ядер миндалины получает основной поток сенсорной информации и далее, по аксонам локализованных в нем глутаматергических нейронов, проецирует потоки импульсов к центральному ядру миндалины для организации вегетативных и поведенческих реакций, вызываемых состоянием страха. Полагают, что увеличенная активация миндалины на угрожающие раздражители лежит в основе тревожных расстройств человека (Etkin, Wager, 2007). На период активного структурного созревания миндалины в годы завершения детства и перехода в подростковый возраст приходится пик начала проявления многих тревожных расстройств (Zimmermann et al., 2019), причем дети с более высоким уровнем тревожности имеют сниженный объем миндалины (Warnell et al., 2018).

Разнообразные формы ранних неблагоприятных воздействий влияют на функциональное созревание взаимосвязи миндалины с PFC и, как показывают клинические наблюдения, проявляются нарушениями регуляции эмоций и психики. Исследование функциональной связи между mPFC и миндалиной с помощью магниторезонансной томографии у детей выявило изменение корреляции между активностями этих двух областей в период от детского до подросткового возраста (Gee et al., 2013). Наследственная предрасположенность к психоэмоциональным заболеваниям и стресс ослабляли у детей коннективность миндалины с лобными и парагиппокампальной извилинами, и лица как с наследственными нарушениями, так и перенесшие в раннем возрасте повышенное действие неблагоприятных средовых факторов, в дальнейшем проявляли симптомы тревожности и нарушения регуляции эмоций (Pagliaccio et al., 2015).

Электрофизиологическими исследованиями на животных было установлено, что суммирование сигналов PFC, идущих в BLA, в меньшей степени регулируется ГАМК-ергическим ингибированием у крыс-подростков, чем у взрослых животных, что может определять особенности когнитивной регуляции эмоций в подростковом возрасте (Selleck et al., 2018). По сравнению со взрослыми животными, ювенильные особи проявляли неуравновешенное и “ориентированное на крайности” поведение, состоящее в усилении поиска новизны. Это происходило наряду с уменьшением вызванного новизной стресса и тревоги и повышенным рискованным поведением в приподнятом крестообразном лабиринте, также с повышением уровня импульсивности и беспокойства (Laviola et al., 2003).

Имеющиеся данные указывают на наличие возрастных особенностей ответа миндалины на стрессоры, провоцирующие тревожное состояние. Например, повторные стрессы снижают показатели пресинаптической функции ГАМК и активности интернейронов у крыс-подростков, в то время как у взрослых крыс стресс, напротив, усиливал глутаматергический драйв проекционных нейронов BLA (Zhang et al., 2016). Сведения об эффектах стресса в раннем онтогенезе, обобщенные в недавнем обзоре (Gee et al., 2018), свидетельствуют, что индуцированные стрессорными воздействиями изменения

объемов PFC, гиппокампа и миндалины сопровождаются симптомами депрессии и тревоги. Стресс в раннем возрасте может приводить вместе со структурными нарушениями к изменению паттерна активации мозга, например, к гипоактивации PFC и гиппокампа, наряду с гиперактивацией миндалины (VanTieghem et al., 2018). Вместе с тем процессы, приводящие к этим изменениям, остаются неясными.

Как уже обсуждалось, в период раннего онтогенеза в коре, гиппокампе и миндалине увеличиваются уровни множества нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, а также факторов роста, включая нейротрофический фактор головного мозга (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF), привлекающий повышенное внимание в связи с его ролью в формировании нормального и девиантного поведения (Casey et al., 2015).

BDNF

BDNF является общепризнанным важным регулятором дифференцировки и роста нейронов, формирования и пластичности синапсов, а также развития и функционирования нейронных ансамблей, осуществляющих высшие психоэмоциональные и когнитивные функции мозга млекопитающих (Park, Poо, 2013). BDNF экспрессируется в большинстве структур мозга, в том числе на высоком уровне, преимущественно глутаматергическими нейронами в миндалине (Edelmann et al., 2014). Обобщенные результаты исследований большой выборки (более тысячи) людей свидетельствуют о снижении у лиц с тревожными расстройствами уровней BDNF в плазме крови, что, по мнению авторов, в определенной степени отражает содержание нейротрофина в мозге (Suliman et al., 2013). Нейротрофины, прежде всего BDNF, обеспечивают постоянную трофическую поддержку зрелого мозга. Под воздействием факторов окружающей среды и физиологических стрессов экспрессия нейротрофинов изменяется (Berezova et al., 2011; Gray et al., 2013; Shishkina et al., 2010; 2012), что нарушает нейропластические процессы в участвующих в реакциях тревоги и страха областях мозга, включающих гиппокамп, PFC и миндалину. Важно отметить, что стресс оказывает противоположное влияние на экспрессию BDNF в миндалине и гиппокампе, увеличивая ее в первой и снижая во второй структуре (Gray

et al., 2013). Молекулярные механизмы и потенциальная роль индуцированного стрессом увеличения экспрессии BDNF, ведущего к ремоделированию синапсов в миндалине, до сих пор неясны и требуют дальнейших исследований.

Уровни BDNF в отделах мозга резко возрастают в раннем постнатальном онтогенезе (Menshanov et al., 2015), достигая максимального содержания в период перехода от ювенильных к подростковым формам получения и использования информации об угрожающих сигналах. У мышей такое повышение, начинающееся с 10-го дня жизни, достигает пиковых значений между 20–30-ми днями (Casey et al., 2015; Schipper et al., 2019). У молодых и взрослых животных выявлены особенности экспрессии незрелой формы BDNF. Если в ювенильном периоде иммунореактивность proBDNF наблюдается диффузно во всем развивающемся гиппокампе, то у взрослых распространение иммунореактивности proBDNF в значительной степени ограничено мшистыми волокнами гранулярных нейронов зубчатой извилины (Greenberg et al., 2009).

Свидетельства связи BDNF с тревожным поведением в моделях на животных ограничены и противоречивы. Например, стресс, вызванный электрошоком, снижал уровень mRNA BDNF в гиппокампе и повышал тревожность животных, что указывает на возможность наличия в этих условиях причинно-следственных взаимоотношений между нейротрофином и тревожным состоянием (Rasmusson et al., 2002). Подтверждение наличия такой связи было получено с помощью кондиционного нокаута BDNF в постнатальном мозге, что приводило после воздействия стрессоров к гиперактивности животных и увеличению проявлений тревожности в тесте “светло-темная камера” (Rios et al., 2001). Кроме того, мыши, несущие в гене *bdnf*-мутацию, гомологичную замене Val66Met в нейротрофине человека, воспроизводили “тревожный” фенотип людей с полиморфизмом Val66Met, что подтверждалось повышенным тревожным поведением в тестах “Открытое поле” и “Приподнятый крестообразный лабиринт” (Chen et al., 2006). Мутанты с делецией *bdnf* характеризовались в стрессорных условиях гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и повышенным депрессивно- и тревожно-подобным поведением (Yu et al., 2012). Однако у

генетически модифицированных мышей со сверхэкспрессией *bdnf* в возбуждающих нейронах переднего мозга, включая гиппокамп, кору и миндалину, в тестах “Открытое поле” и “Приподнятый крестообразный лабиринт” также было обнаружено повышение тревожности, которой сопутствовал увеличенный синаптогенез в базолатеральной миндалине (Govindarajan et al., 2006). Эти результаты подчеркивают ведущую роль BDNF-обусловленных процессов в миндалине для определения психоэмоционального фенотипа. Повышение тревожности сопровождается повышением экспрессии BDNF в миндалине, а ее ослабление ассоциируется с ростом уровня нейротрофина в коре или гиппокампе (Gray et al., 2013). Продолжительное воздействие гормоном стресса кортикостероном также увеличивало уровни мРНК и белка BDNF в ВЛА мышей и подкрепляло запоминание ими устрашающего стимула (Inagaki et al., 2018). Результаты подобных исследований, проведенных в основном на взрослых особях, суммированы в большом числе обзоров (например, Duman, Monteggia, 2006; Castrén, Kojima, 2017; Kowiański et al., 2018). Вместе с тем мало известно о том, как нейротрофические факторы участвуют в зависимом от активности нейронов онтогенезе системы восприятия и переработки угрожающей информации, особенно в период развития, соответствующий пику возникновения и появления психоэмоциональных расстройств в детско-подростковом возрасте.

Экспрессия BDNF в нейронах регулируется разнообразными молекулярно-клеточными механизмами, подробно разобранными в ряде обзоров (например, Lu, 2003; Greenberg et al., 2009; Zheng et al., 2012). Важно, что BDNF не только необходим для многих аспектов пластичности мозга, зависимой от активности клеток, но его экспрессия также запускается, как установлено опытами *in vitro*, активностью нейронов (например, Gorba et al., 1999; Lu, 2003; Greenberg et al., 2009). Установлено, что нейрональная активность регулирует функцию BDNF, включая транскрипцию *bdnf*, направление и доставку мРНК и белка BDNF в дендриты, а также секрецию и внеклеточную конверсию proBDNF в зрелый BDNF. Экспрессия мРНК *bdnf* в клетках органотипической культуры коры *in vitro* зависела от спонтанной биоэлектрической активности пирамидных нейронов. Изначально низкая, она нарастала по мере повышения

разрядной активности нейронов и по срокам согласовалась с динамикой нарастания уровня этого транскрипта в коре *in vivo*: низкого в течение первых двух недель жизни крыс с пиком на 40-й день жизни и последующим снижением до уровня у взрослых животных (Gorba et al., 1999). Нарушения этих механизмов способствуют проявлению когнитивной дисфункции и тревожному поведению (Greenberg et al., 2009).

При значительном интересе к исследованию BDNF в литературе имеется лишь небольшое число публикаций, касающихся роли нейротрофина в развитии миндалины. Следует отметить, что основные результаты получены на взрослых животных и исследованиях префронтальной коры и гиппокампа. В то же время имеются очевидные возрастные особенности и еще более явные различия понижения активности нейропластических процессов в коре и гиппокампе и, напротив, их активации в миндалине под влиянием анксиогенных стимулов (Gray et al., 2013). Имеющиеся данные, несмотря на их ограниченность, позволяют предположить, что зависимость от активности нейронов продукция BDNF в развивающемся мозге в раннем подростковом возрасте способна регулировать пластичность миндалины, обеспечивающей ответ на угрожающие стимулы, и тем самым оказывать длительное влияние на тревожное поведение и связанные с тревогой расстройства. Однако эта гипотеза нуждается в экспериментальном подкреплении.

Нейроны, “выключающие страх”

Экспериментальные возможности постгеномной нейробиологии, такие, как опто- и хемогенетика, позволяют подойти к прямому экспериментальному анализу влияния активности нейронов миндалины на проявление тревожности и экспрессию BDNF в этом отделе головного мозга у молодых и взрослых животных *in vivo*. Как опто- (Fenno et al., 2011), так и хемогенетика (Sternson, Roth, 2014) позволяют селективно изменять активность конкретных нейронов и их ансамблей. Оба подхода базируются на экспрессии в желаемом типе клеток, в том числе и нервных, новых для организма белков-рецепторов, воспринимающих в первом случае свет определенной длины волны, а во втором — необычную для организма химическую молекулу лиганда, связывающуюся с этим рецепто-

ром. При поступлении к клетке сигнала, воспринимаемого ее новым рецептором, в зависимости от молекулярных особенностей рецептора, множество типов которых уже создано, активность клетки, например, частота разрядов нейрона, повышается или, наоборот, снижается. Эти подходы позволяют выяснять роль определенных групп нейронов в проявлении того или иного типа поведения (Dygalo et al., 2016), а также влияния на них фармакологических препаратов, индуцирующих изменение активности ограниченной группы нейронов (Dygalo et al., 2019). Наряду с этим мы обратили внимание на возможность применения опто- (Lanshakov et al., 2017) и, возможно, хемогенетики для исследования экспрессии белков в нейроне в зависимости от его активности.

Оба подхода уже использовались в ряде недавних работ для исследования функции миндалины, связей между ядрами этой структуры, а также с корой, гиппокампом и таламусом. Так, было показано, что оптогенетическая стимуляция глутаматергических пирамидных нейронов VLA ингибировала активность нейронов центрального медиального ядра миндалины. Непродолжительная активация этих нейронов во время выработки реакции страха нарушала запоминание угрожающего стимула взрослыми самцами мышей (Jasnow et al., 2013). Высокочастотная оптогенетическая стимуляция проекций VLA в mPFC, вызывающая синаптическую депрессию, препятствовала запоминанию угрожающей ситуации, ослабляла выработанные ранее ответы нейронов mPFC, связанные с такой ситуацией, и способствовала угасанию памяти о ней (Klavir et al., 2014). В дальнейшем оптогенетическая и хемогенетическая модуляция активности этих нейронов VLA позволила установить их функцию в качестве нейронов, угнетающих поведенческие проявления страха или, по выражению авторов, “выключающих страх” (McCullough et al., 2016). Оптогенетическое ингибирование пути VLA-энториальная кора у мышей во время выработки страха в определенном контексте снижало их реакцию замирания при повторном предъявлении контекста (Sparta et al., 2014). Напротив, оптогенетическая стимуляция проекций VLA в прелимбическую кору усиливала проявление страха, в то время как хемогенетическое или оптогенетическое ингибирование этих проекций его уменьшало (Burgos-Robles et al., 2017). Кратковременное оптогенетиче-

ское ингибирование нейронов VLA в периоды аверсивного подкрепления снижало восприятие условных стимулов, делая их менее запоминаемыми и позволяющими контролировать страх или безопасное поведение (Sengupta et al., 2018).

Хемогенетическое возбуждение глутаматергических нейронов VLA взрослых мышей не влияло на обучение и запоминание угрожающего стимула, однако препятствовало запоминанию сигнала отмены угрожающего стимула, что приводило к значительным нарушениям в подавлении страха (Sengupta et al., 2016). Хемогенетическое ингибирование ГАМК-ергических, но не пирамидных нейронов базального ядра миндалины нарушало обучение на устрашающий стимул. Кроме того, как хемогенетическая стимуляция ГАМК-ергических, так и хемогенетическое ингибирование пирамидных нейронов этого ядра миндалины было достаточным для формирования ассоциации между поведением и нейтральным звуковым сигналом (Tipps et al., 2018). Оптогенетические манипуляции активностью интернейронов миндалины при исследовании механизмов выработки реакции условного страха выявили многогранную роль торможения, эффекты которого зависели как от типа стимула (условный – безусловный), так и от типа интернейрона (парвалбуминовый – соматостатиновый) (Wolff et al., 2014). С использованием оптогенетического подхода были получены свидетельства, что при выработке реакции условного страха активизируются соматостатин-позитивные нейроны, которые ингибируют импульсацию нейронов латерального отдела центральной миндалины, снимая тем самым их ингибирующее влияние на медиальный отдел центральной миндалины, способствуя проявлению страха (Li et al., 2013).

Оптогенетическая инактивация VLA во время принятия животным решения для получения пищевого вознаграждения увеличивала импульсивный выбор у взрослых 6-месячных, но не оказывала влияния на старых 24-месячных крыс (Hernandez et al., 2019). Нейроны латерального отдела центрального ядра миндалины, активно отвечающие на оптогенетическую афферентацию из паравентрикулярного ядра таламуса, могут быть ключевыми регуляторами проявления обусловленного страха (Chen, Bi, 2019). Оптогенетическая активация VLA мышей снижала импульсивность, но увеличивала компуль-

сивность, тревожно-подобное поведение и пространственную рабочую память, а ингибирование имело противоположные эффекты (Yin et al., 2019). Хемогенетическая блокада проекций передней поясной коры или вентрального гиппокампа в BLA значительно снижала проявления тревожности в новом, не угрожающем контексте, но не влияла на тревожность в обстановке, известной взрослым мышам как угрожающая (Ortiz et al., 2019). После выработки ассоциации аверсивного стимула с оптогенетической стимуляцией слуховых входов в миндалину последующая оптогенетически вызванная длительная депрессия этого входа деактивировала память о стимуле, а оптогенетическая индукция длительной потенциации ее восстанавливала (Nabavi et al., 2014). Хемогенетическая активация проекций инфралимбической коры в BLA увеличивала экспрессию c-Fos в этом отделе PFC и уменьшала ее в BLA. Это хемогенетическое воздействие во время теста социального конфликта тормозило приобретение условной реакции поражения у субординантных, но не доминантных хомячков (Dulka et al., 2020).

Из двух подходов, обеспечивающих избирательное по типу клеток и анатомической локализации изменение активности нейронов, использование хемогенетики, особенно в варианте DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) (Sternson, Roth, 2014), является более привлекательным, чем оптогенетика, для исследования функций нейронов, участвующих в проявлении, например, нейропластических и психоповеденческих процессов. Этот подход способен обеспечить продолжительное изменение активности нейронов и не ограничивает движения животного необходимостью освещения нейронов мозга светом необходимой длины волны. Кроме того, хемогенетика уже рассматривается как перспективный подход для терапии тяжелых неврологических и психоэмоциональных расстройств (Lieb et al., 2019). Вместе с тем возможности этого подхода для выяснения влияния активности нейронов в мозге животных подросткового возраста на их психоэмоциональное поведение только начинают использоваться. В нашем недавнем исследовании (Dygalo et al., 2020b) с помощью хемогенетического анализа было обнаружено, что активация глутаматергических нейронов PFC ослабляет проявления психоэмоциональной тревожности в юве-

нильный период онтогенеза так же, как и у взрослых животных (Yun et al., 2018). Очевидно, причины, лежащие в основе наблюдаемого в клинике нарушения в подростковом возрасте чувства страха (Zimmermann et al., 2019), шире предполагаемого в настоящее время “недостаточного контроля миндалины со стороны коры” (Casey et al., 2019) и еще ожидают своего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие миндалины и тесно взаимодействующих с ней в реализации ответов на угрожающие стимулы PFC и гиппокампа включает в себя каскад изменений объединяющих их нейронных сетей. Имеющиеся данные свидетельствуют, что паттерны связей внутри и между этими структурами претерпевают в онтогенезе иерархические изменения от подкорково-подкорковых к подкорково-кортикальным, кортико-подкорковым и, наконец, к кортико-кортикальным, что может лежать в основе постепенных изменений эмоциональной реактивности и регуляции на протяжении позднего детского – подросткового периода и далее молодого взрослого возраста. В качестве одной из основных причин “подростковой” предрасположенности к психоэмоциональным расстройствам и особенностей реагирования в этом возрасте на угрожающие стимулы рассматривается недостаточность контроля со стороны коры над активностью миндалины (Casey et al., 2019). Вместе с тем способность хемогенетической активации коры снижать тревожность как у взрослых (Yun et al., 2018), так и у ювенильных грызунов (Dygalo et al., 2020b), указывает на необходимость расширения поиска возможных причин подростковых особенностей психоэмоционального реагирования. Одной из таких причин, судя по сведениям литературы, могут оказаться онтогенетические особенности влияния активности глутаматергических нейронов BLA на экспрессию BDNF в этом отделе мозга и последующие проявления тревожного и депрессивно-подобного поведения у особей ювенильного и взрослого возраста. Однако возможность зависимости от BDNF функционирования амигдаларной системы восприятия и переработки угрожающей информации, а также реагирования на нее в возрастной период, соответствующий пику начала появления психоэмоциональ-

ных расстройств в клинике, еще нуждается в исследовании.

Работа поддержана: в части анализа миндалины — Российским фондом фундаментальных исследований [№ 20-015-00129], анализа коры и гиппокампа — грантом Российского научного фонда [№ 19-15-00093], среднего и заднего мозга — базовым финансированием ИЦиГ СО РАН 0324-2019-0041-С-01.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Altman J., Bayer S.A.* Migration and distribution of two populations of hippocampal granule cell precursors during the perinatal and postnatal periods. *J. Comp. Neurol.* 1990. 301: 365–381.
- Arruda-Carvalho M., Wu W.C., Cummings K.A., Clem R.L.* Optogenetic examination of prefrontal-amygdala synaptic development. *J. Neurosci.* 2017. 15: 2976–2985.
- Ben-Ari Y.* Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. 3: 728–739.
- Berezova I.V., Shishkina G.T., Kalinina T.S., Dygalo N.N.* Behavior in the forced-swimming test and expression of BDNF and Bcl-xl genes in the rat brain. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2011. 61 (3): 332–339.
- Bessières B., Jia M., Travaglia A., Alberini C.M.* Developmental changes in plasticity, synaptic, glia, and connectivity protein levels in rat basolateral amygdala. *Learn Mem.* 2019. 15: 436–448.
- Bouwmeester H., Smits K., Van Ree J.M.* Neonatal development of projections to the basolateral amygdala from prefrontal and thalamic structures in rat. *J. Comp. Neurol.* 2002a. 450: 41–55.
- Bouwmeester H., Wolterink G., van Ree J.M.* Neonatal development of projections from the basolateral amygdala to prefrontal, striatal, and thalamic structures in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2002b. 442: 239–249.
- Bosch D., Ehrlich I.* Postnatal maturation of GABAergic modulation of sensory inputs onto lateral amygdala principal neurons. *J. Physiol.* 2015. 593: 4387–4409.
- Brummelte S., Witte V., Teuchert-Noodt G.* Postnatal development of GABA and calbindin cells and fibers in the prefrontal cortex and basolateral amygdala of gerbils [*Meriones unguiculatus*]. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2007. 25: 191–200.
- Burgos-Robles A., Kimchi E.Y., Izadmehr E.M., Porzenheim M.J., Ramos-Guasp W.A., Nieh E.H., Felix-Ortiz A.C., Namburi P., Leppla C.A., Presbrey K.N., Anandalingam K.K., Pagan-Rivera P.A., Anahtar M., Beyeler A., Tye K.M.* Amygdala inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. *Nat. Neurosci.* 2017. 20: 824–835.
- Carney R.S., Alfonso T.B., Cohen D., Dai H., Nery S., Stoica B., Slotkin J., Bregman B.S., Fishell G., Corbin J.G.* Cell migration along the lateral cortical stream to the developing basal telencephalic limbic system. *J. Neurosci.* 2006. 26: 11562–11574.
- Casey B.J., Jones R.M., Hare T.A.* The adolescent brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. 1124: 111–126.
- Casey B.J., Glatt C.E., Lee F.S.* Treating the developing versus developed brain: translating preclinical mouse and human studies. *Neuron.* 2015. 86: 1358–1368.
- Casey B.J., Heller A.S., Gee D.G., Cohen A.O.* Development of the emotional brain. *Neurosci. Lett.* 2019. 693: 29–34.
- Castrén E., Kojima M.* Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol. Dis.* 2017. 97 [Pt B]: 119–126.
- Chen M., Bi L.L.* Optogenetic long-term depression induction in the PVT-CeL circuitry mediates decreased fear memory. *Mol. Neurobiol.* 2019. 56: 4855–4865.
- Chen Z.Y., Jing D., Bath K.G., Ieraci A., Khan T., Siao C.J., Herrera D.G., Toth M., Yang C., McEwen B.S., Hempstead B.L., Lee F.S.* Genetic variant BDNF [Val66Met] polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science.* 2006. 314: 140–143.
- Craske M.G., Stein M.B.* Anxiety. *Lancet.* 2016. 388: 3048–3059.
- Crews F., He J., Hodge C.* Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007. 86: 189–199.
- Cullen K.R., Westlund M.K., Klimes-Dougan B., Mueller B.A., Houry A., Eberly L.E., Lim K.O.* Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry.* 2014. 71: 1138–1147.
- Cunningham M.G., Bhattacharyya S., Benes F.M.* Amygdalo-cortical sprouting continues into early adulthood: implications for the development of normal and abnormal function during adolescence. *J. Comp. Neurol.* 2002. 453: 116–130.
- Cunningham M.G., Bhattacharyya S., Benes F.M.* Increasing interaction of amygdalar afferents with GABAergic interneurons between birth and adulthood. *Cereb. Cortex.* 2008. 18: 1529–1535.
- Delevich K., Thomas A.W., Wilbrecht L.* Adolescence and “late blooming” synapses of the prefrontal cortex. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2018. 83: 37–43.
- Dulka B.N., Bagatelas E.D., Bress K.S., Grizzell J.A., Cannon M.K., Whitten C.J., Cooper M.A.* Chemo-genetic activation of an infralimbic cortex to basolateral amygdala projection promotes resistance to acute social defeat stress. *Sci. Rep.* 2020. 10: 6884.

- Duman R.S., Monteggia L.M.* A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry.* 2006; 59: 1116–1127.
- Dygalo N.N., Drozd U.S., Sukhareva E.V., Kalinina T.S., Bulygina V.V., Shishkina G.T., Lanshakov D.A.* Subanesthetic dose of ketamine relieves depression-like behavior induced by optogenetic stimulation of the hippocampal pyramidal neurons. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019; 29 (Suppl. 6): S94.
- Dygalo N.N., Kalinina T.S., Shishkina G.T.* Stress-induced expression pattern of glutamate signaling genes associated with anhedonia. *Stress.* 2020a Sep. 2: 1–8. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1812574>
- Dygalo N.N., Lanshakov D.A., Drozd U.S., Sukhareva E.V., Bulygina V.V., Kalinina T.S.* Optogenetic activation of the CA1 hippocampal pyramidal neurons induces a depressive-like behavioural phenotype. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. 26 (Suppl. 2): S277–S278.
- Dygalo N.N., Lanshakov D.A., Komysheva N.P., Drozd U.S., Shaburova E.V., Sukhareva E.V., Shishkina G.T.* Chemogenetic activation of glutamatergic neurons in the juvenile rat cortex reduces anxiety. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2020b. 490 (1): 16–18.
- Edelmann E., Lessmann V., Brigadski T.* Pre- and post-synaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 2014. 76 Pt C: 610–627.
- Ehrlich D.E., Ryan S.J., Rainnie D.G.* Postnatal development of electrophysiological properties of principal neurons in the rat basolateral amygdala. *J. Physiol.* 2012. 590: 4819–4838.
- Etkin A., Wager T.D.* Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry.* 2007. 164: 1476–1488.
- Fenno L., Yizhar O., Deisseroth K.* The development and application of optogenetics. *Annu. Rev. Neurosci.* 2011. 34: 389–412.
- Flores-Barrera E., Thomases D.R., Heng L.J., Cass D.K., Caballero A., Tseng K.Y.* Late adolescent expression of GluN2B transmission in the prefrontal cortex is input-specific and requires postsynaptic protein kinase A and D1 dopamine receptor signaling. *Biol. Psychiatry.* 2014. 75: 508–516.
- Floresco S.B., Tse M.T.* Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway. *J. Neurosci.* 2007. 27: 2045–2057.
- Gee D.G., Bath K.G., Johnson C.M., Meyer H.C., Murty V.P., van den Bos W., Hartley C.A.* Neurocognitive development of motivated behavior: dynamic changes across childhood and adolescence. *J. Neurosci.* 2018. 38: 9433–9445.
- Gee D.G., Gabard-Durnam L.J., Flannery J., Goff B., Humphreys K.L., Telzer E.H., Hare T.A., Bookheimer S.Y., Tottenham N.* Early developmental emergence of human amygdala-prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. 110: 15638–15643.
- Glendinning K.A., Fisher L.C., Jasoni C.L.* Maternal high fat diet alters offspring epigenetic regulators, amygdala glutamatergic profile and anxiety. *Psychoneuroendocrinology.* 2018. 96: 132–141.
- Gorba T., Klostermann O., Wahle P.* Development of neuronal activity and activity-dependent expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in organotypic cultures of rat visual cortex. *Cereb. Cortex.* 1999. 9: 864–977.
- Govindarajan A., Rao B.S., Nair D., Trinh M., Mawjee N., Tonegawa S., Chattarji S.* Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006. 103: 13208–13213.
- Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S.* Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience.* 2013. 239: 214–227.
- Greenberg M.E., Xu B., Lu B., Hempstead B.L.* New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J. Neurosci.* 2009. 29:12764–12767.
- Henson M.A., Tucker C.J., Zhao M., Dudek S.M.* Long-term depression-associated signaling is required for an in vitro model of NMDA receptor-dependent synapse pruning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. 138: 39–53.
- Hernandez C.M., Orsini C.A., Labiste C.C., Wheeler A.R., Ten Eyck T.W., Bruner M.M., Sahagian T.J., Harden S.W., Frazier C.J., Setlow B., Bizon J.L.* Optogenetic dissection of basolateral amygdala contributions to intertemporal choice in young and aged rats. *Elife.* 2019. 8: e46174.
- Inagaki R., Moriguchi S., Fukunaga K.* Aberrant amygdala-dependent fear memory in corticosterone-treated mice. *Neuroscience.* 2018. 388: 448–459.
- Insel T.R., Miller L.P., Gelhard R.E.* The ontogeny of excitatory amino acid receptors in rat forebrain—I. N-methyl-D-aspartate and quisqualate receptors. *Neuroscience.* 1990. 35: 31–43.
- Jasnaw A.M., Ehrlich D.E., Choi D.C., Dabrowska J., Bowers M.E., McCullough K.M., Rainnie D.G., Ressler K.J.* Thy1-expressing neurons in the basolateral amygdala may mediate fear inhibition. *J. Neurosci.* 2013. 33: 10396–10404.
- Jin X.* The role of neurogenesis during development and in the adult brain. *Eur. J. Neurosci.* 2016. 44: 2291–2299.
- Kalsbeek A., Voorn P., Buijs R.M., Pool C.W., Uylings H.B.* Development of the dopaminergic innervation in the prefrontal cortex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 1988. 269: 58–72.
- Kim J.H., Perry C.J., Ganella D.E., Madsen H.B.* Postnatal development of neurotransmitter systems

- and their relevance to extinction of conditioned fear. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2017. 138: 252–270.
- Klavir O., Prigge M., Sarel A., Paz R., Yizhar O.* Manipulating fear associations via optogenetic modulation of amygdala inputs to prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 2017. 20: 836–844.
- Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J.* BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2018. 38: 579–593.
- Lanshakov D.A., Drozd U.S., Dygalo N.N.* Optogenetic stimulation increases level of antiapoptotic protein Bcl-xL in neurons. *Biochemistry (Mosc).* 2017. 82: 340–344.
- Laviola G., Macri S., Morley-Fletcher S., Adriani W.* Risk-taking behavior in adolescent mice: psychological determinants and early epigenetic influence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003. 27: 19–31.
- Laurie D.J., Bartke I., Schoepfer R., Naujoks K., Seeburg P.H.* Regional, developmental and interspecies expression of the four NMDAR2 subunits, examined using monoclonal antibodies. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997. 51: 23–32.
- Li H., Penzo M.A., Taniguchi H., Kopec C.D., Huang Z.J., Li B.* Experience-dependent modification of a central amygdala fear circuit. *Nat. Neurosci.* 2013. 16: 332–339.
- Lieb A., Weston M., Kullmann D.M.* Designer receptor technology for the treatment of epilepsy. *EBio-Medicine.* 2019. 43: 641–649.
- Lin S., Li X., Chen Y.H., Gao F., Chen H., Hu N.Y., Huang L., Luo Z.Y., Liu J.H., You Q.L., Yin Y.N., Li Z.L., Li X.W., Du Z.J., Yang J.M., Gao T.M.* Social isolation during adolescence induces anxiety behaviors and enhances firing activity in BLA pyramidal neurons via mGluR5 upregulation. *Mol. Neurobiol.* 2018. 55: 5310–5320.
- Lopez de Armentia M., Sah P.* Development and subunit composition of synaptic NMDA receptors in the amygdala: NR2B synapses in the adult central amygdala. *J. Neurosci.* 2003. 23: 6876–6883.
- Lu B.* BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn. Mem.* 2003. 10: 86–98.
- Luján R., Shigemoto R., López-Bendito G.* Glutamate and GABA receptor signalling in the developing brain. *Neuroscience.* 2005. 130: 567–580.
- Luhmann H.J., Prince D.A.* Postnatal maturation of the GABAergic system in rat neocortex. *J. Neurophysiol.* 1991. 65: 247–263.
- Martin L.J., Furuta A., Blackstone C.D.* AMPA receptor protein in developing rat brain: glutamate receptor-1 expression and localization change at regional, cellular, and subcellular levels with maturation. *Neuroscience.* 1998. 83: 917–928.
- McCullough K.M., Choi D., Guo J., Zimmerman K., Walton J., Rainnie D.G., Ressler K.J.* Molecular characterization of Thyl expressing fear-inhibiting neurons within the basolateral amygdala. *Nat. Commun.* 2016. 7: 13149.
- Menshanov P.N., Lanshakov D.A., Dygalo N.N.* proBDNF is a major product of bdnf gene expressed in the perinatal rat cortex. *Physiol. Res.* 2015. 64: 925–934.
- Monyer H., Burnashev N., Laurie D.J., Sakmann B., Seeburg P.H.* Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron.* 1994. 12: 529–540.
- Moriceau S., Sullivan R.M.* Maternal presence serves as a switch between learning fear and attraction in infancy. *Nat. Neurosci.* 2006. 9: 1004–1006.
- Nabavi S., Fox R., Proulx C.D., Lin J.Y., Tsien R.Y., Malinow R.* Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature.* 2014. 511: 348–352.
- Ortiz S., Latsko M.S., Fouty J.L., Dutta S., Adkins J.M., Jasnaw A.M.* Anterior cingulate cortex and ventral hippocampal inputs to the basolateral amygdala selectively control generalized fear. *J. Neurosci.* 2019. 39: 6526–6539.
- Pagliaccio D., Luby J.L., Bogdan R., Agrawal A., Gaffrey M.S., Belden A.C., Botteron K.N., Harms M.P., Barch D.M.* Amygdala functional connectivity, HPA axis genetic variation, and life stress in children and relations to anxiety and emotion regulation. *J. Abnorm. Psychol.* 2015. 124: 817–833.
- Park H., Poo M.M.* Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. 14: 7–23.
- Pattwell S.S., Bath K.G.* Emotional learning, stress, and development: An ever-changing landscape shaped by early-life experience. *Neurobiol Learn Mem.* 2017 Sep; 143: 36–48.
- Premachandran H., Zhao M., Arruda-Carvalho M.* Sex differences in the development of the rodent corticolimbic system. *Front. Neurosci.* 2020. 14: 583477.
- Rasmusson A.M., Shi L., Duman R.* Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology.* 2002. 27: 133–142.
- Rice D., Barone S. Jr.* Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health. Perspect.* 2000. 108: 511–533.
- Rios M., Fan G., Fekete C., Kelly J., Bates B., Kuehn R., Lechan R.M., Jaenisch R.* Conditional deletion of brain-derived neurotrophic factor in the postnatal brain leads to obesity and hyperactivity. *Mol. Endocrinol.* 2001. 15: 1748–1757.
- Ryan T.J., Roy D.S., Pignatelli M., Arons A., Tonegawa S.* Memory. Engram cells retain memory under retrograde amnesia. *Science.* 2015. 348 (6238): 1007–1013.

- Ryazantseva M., Englund J., Shintyapina A., Huupponen J., Shteinikov V., Pitkänen A., Partanen J.M., Lauri S.E. Kainate receptors regulate development of glutamatergic synaptic circuitry in the rodent amygdala. *Elife*. 2020. 9: e52798.
- Sah P., Faber E.S., Lopez De Armentia M., Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol. Rev.* 2003. 83: 803–834.
- Schipper P., Brivio P., de Leest D., Madder L., Asrar B., Rebuglio F., Verheij M.M.M., Kozicz T., Riva M.A., Calabrese F., Henckens M.J.A.G., Homberg J.R. Impaired fear extinction recall in serotonin transporter knockout rats is transiently alleviated during adolescence. *Brain Sci.* 2019. 9: 118.
- Schubert D., Martens G.J., Kolk S.M. Molecular underpinnings of prefrontal cortex development in rodents provide insights into the etiology of neurodevelopmental disorders. *Mol. Psychiatry.* 2015. 20: 795–809.
- Selleck R.A., Zhang W., Samberg H.D., Padival M., Rosenkranz J.A. Limited prefrontal cortical regulation over the basolateral amygdala in adolescent rats. *Sci. Rep.* 2018. 8: 17171.
- Semple B.D., Blomgren K., Gimlin K., Ferriero D.M., Noble-Haeusslein L.J. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog. Neurobiol.* 2013. 106–107: 1–16.
- Sengupta A., Winters B., Bagley E.E., McNally G.P. Disrupted prediction error links excessive amygdala activation to excessive fear. *J. Neurosci.* 2016. 36: 385–395.
- Sengupta A., Yau J.O.Y., Jean-Richard-Dit-Bressel P., Liu Y., Millan E.Z., Power J.M., McNally G.P. Basolateral amygdala neurons maintain aversive emotional salience. *J. Neurosci.* 2018. 38: 3001–3012.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Berezova I.V., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Resistance to the development of stress-induced behavioral despair in the forced swim test associated with elevated hippocampal Bcl-x1 expression. *Behav. Brain Res.* 2010. 213: 218–224.
- Shishkina G.T., Kalinina T.S., Berezova I.V., Dygalo N.N. Stress-induced activation of the brainstem Bcl-xL gene expression in rats treated with fluoxetine: correlations with serotonin metabolism and depressive-like behavior. *Neuropharmacology.* 2012. 62: 177–183.
- Siddiqui A., Shah B.H. Neonatal androgen manipulation differentially affects the development of monoamine systems in rat cerebral cortex, amygdala and hypothalamus. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1997. 98: 247–252.
- Somerville L.H., Jones R.M., Casey B.J. A time of change: Behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain Cogn.* 2010, 72: 124–133.
- Sparta D.R., Smithuis J., Stamatakis A.M., Jennings J.H., Kantak P.A., Ung R.L., Stuber G.D. Inhibition of projections from the basolateral amygdala to the entorhinal cortex disrupts the acquisition of contextual fear. *Front. Behav. Neurosci.* 2014. 8: 129.
- Standley S., Tocco G., Tourigny M.F., Massicotte G., Thompson R.F., Baudry M. Developmental changes in alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor properties and expression in the rat hippocampal formation. *Neuroscience.* 1995. 67: 881–892.
- Sternson S.M., Roth B.L. Chemogenetic tools to interrogate brain functions. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014. 37: 387–407.
- Suliman S., Hemmings S.M.J., Seedat S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Front. Integr. Neurosci.* 2013. 7: 55.
- Tarazi F.I., Baldessarini R.J. Comparative postnatal development of dopamine D(1), D(2) and D(4) receptors in rat forebrain. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2000. 18: 29–37.
- Tipps M., Marron Fernandez de Velasco E., Schaeffer A., Wickman K. Inhibition of pyramidal neurons in the basal amygdala promotes fear learning. *eNeuro.* 2018. 5 (5): ENEURO.0272-18.2018.
- Tole S., Grove E.A. Detailed field pattern is intrinsic to the embryonic mouse hippocampus early in neurogenesis. *J. Neurosci.* 2001. 21: 1580–1589.
- Tovote P., Fadok J.P., Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. 16: 317–331.
- Urbán N., Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. *Front. Cell. Neurosci.* 2014. 8: 396.
- VanTieghem M.R., Tottenham N. Neurobiological programming of early life stress: Functional development of amygdala-prefrontal circuitry and vulnerability for stress-related psychopathology. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018. 38: 117–136.
- Vicini S., Wang J.F., Li J.H., Zhu W.J., Wang Y.H., Luo J.H., Wolfe B.B., Grayson D.R. Functional and pharmacological differences between recombinant N-methyl-D-aspartate receptors. *J. Neurophysiol.* 1998. 79: 555–566.
- Wang H., Stradtman G.G. 3rd, Wang X.J., Gao W.J. A specialized NMDA receptor function in layer 5 recurrent microcircuitry of the adult rat prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008. 105: 16791–16796.
- Warnell K.R., Pecukonis M., Redcay E. Developmental relations between amygdala volume and anxiety traits: Effects of informant, sex, and age. *Dev. Psychopathol.* 2018. 30: 1503–1515.
- Wolff S.B., Gründemann J., Tovote P., Krabbe S., Jacobson G.A., Müller C., Herry C., Ehrlich I., Friedrich R.W., Letzkus J.J., Lüthi A. Amygdala inter-

- neuron subtypes control fear learning through disinhibition. *Nature*. 2014. 509: 453–458.
- Yin F., Guo H., Cui J., Shi Y., Su R., Xie Q., Chang J., Wang Y., Lai J. The basolateral amygdala regulation of complex cognitive behaviours in the five-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019. 236: 3135–3146.
- Yu H., Wang D.D., Wang Y., Liu T., Lee F.S., Chen Z.Y. Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism alters vulnerability to stress and response to antidepressants. *J. Neurosci*. 2012. 32: 4092–4101.
- Yun S., Reynolds R.P., Petrof I., White A., Rivera P.D., Segev A., Gibson A.D., Suarez M., DeSalle M.J., Ito N., Mukherjee S., Richardson D.R., Kang C.E., Ahrens-Nicklas R.C., Soler I., Chetkovich D.M., Kourrich S., Coulter D.A., Eisch A.J. Stimulation of entorhinal cortex-dentate gyrus circuitry is antidepressive. *Nat. Med*. 2018. 24: 658–666.
- Zehr J.L., Todd B.J., Schulz K.M., McCarthy M.M., Sisk C.L. Dendritic pruning of the medial amygdala during pubertal development of the male Syrian hamster. *J. Neurobiol*. 2006. 66: 578–590.
- Zhang W., Rosenkranz J.A. Effects of repeated stress on age-dependent GABAergic regulation of the lateral nucleus of the amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2016. 41: 2309–2323.
- Zheng F., Zhou X., Moon C., Wang H. Regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol*. 2012. 4: 188–200.
- Zimmermann K.S., Richardson R., Baker K.D. Maturation changes in prefrontal and amygdala circuits in adolescence: Implications for understanding fear inhibition during a vulnerable period of development. *Brain Sci*. 2019. 9: 65.
- Zoratto F., Altabella L., Tistarelli N., Laviola G., Adriani W., Canese R. Inside the developing brain to understand teen behavior from rat models: Metabolic, structural, and functional-connectivity alterations among limbic structures across three pre-adolescent stages. *Front. Behav. Neurosci*. 2018. 12: 208.

ONTOGENESIS OF THE CORTICO-LIMBIC SYSTEM AND THE RISK OF ANXIETY DISORDERS DURING ADOLESCENCE

N. N. Dygalo^{a,b,#}

^a Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

^b Department of Physiology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

[#]e-mail: dygalo@bionet.nsc.ru

The interactions of the amygdala, prefrontal cortex, and hippocampus, key structures of the cortico-limbic system, play an important role in shaping behavioral responses to threatening stimuli. The features of the ontogeny of these interactions, both at the level of the neurotransmitter and neurotrophic processes occurring in the structures and the development of afferent and efferent connections between them, may underlie the increased risk of mood disorders during the adolescence compared to earlier and subsequent periods of life. Critical analysis of literature data presented in this review is important for understanding possible mechanisms of adolescent psychopathology and might be useful for future search for the ways to treat it.

Keywords: ontogenesis, amygdala, prefrontal cortex, hippocampus, anxiety, brain neurotrophic factor, neurotransmitters, optogenetics, chemogenetics, BDNF

BDNF И СТАРЧЕСКОЕ УГНЕТЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

© 2021 г. Д. Г. Семенов^{1,*}, А. В. Беляков¹

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

*e-mail: dsem50@rambler.ru

Поступила в редакцию 30.11.2020 г.

После доработки 21.02.2021 г.

Принята к публикации 02.03.2021 г.

Возрастные нарушения способности воспринимать, хранить и пользоваться новой информацией интенсивно изучаются у различных видов животных и у человека. Когнитивный дефицит как при нормальном, так и при патологическом старении может быть результатом нарушенной регуляции транскрипции, трансляции, секреции, рецепции и сигналинга мозгового нейротрофического фактора (BDNF), являющегося ключевой молекулой, участвующей в процессах обучения и памяти, т.е. важных когнитивных компонентов, наиболее уязвимых при старении. В настоящем кратком обзоре рассматриваются современные представления об участии системы BDNF в формировании когнитивного статуса взрослого и стареющего мозга. Также описываются некоторые современные фармакологические и немедикаментозные подходы, стимулирующие экспрессию BDNF и/или воздействующие на соответствующие сигнальные каскады, которые апробированы на экспериментальных моделях и могут быть использованы или уже используются в когнитивной гериатрии.

Ключевые слова: когнитивные функции, BDNF, TrkB, старение

DOI: 10.31857/S0044467721040079

СОКРАЩЕНИЯ

ИУТГ	– интервальная умеренная гипобарическая гипоксия
Akt	– protein kinase B
BDNF	– brain-derived neurotrophic factor
CaMK	– Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase
CREB	– cAMP response element-binding protein
ERK 1/2	– extracellular signal-regulated kinase 1/2
FUS	– фокусированный ультразвук
MAPK	– mitogen-activated protein kinase
mTOR	– mechanistic target of rapamycin
PDPK1	– 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1
PI3K	– phosphoinositide 3-kinase
PKC	– protein kinase C
PRC	– perirhinal cortex
p75NTR	– p75 neurotrophin receptor
rTMS	– repetitive transcranial magnetic stimulation
STEP	– striatal-enriched phosphatase
tDCS	– transcranial direct current stimulation
TrkB	– tyrosine receptor kinase B. TK+; TK– isoforms

Процесс старения включает прогрессирующие нарушения гомеостатических механизмов в мозге, которые сопровождаются угнетением когнитивных функций. При нормальном старении наиболее уязвимой оказывается нейрональная пластичность гиппокампа и нескольких отделов коры. Психологическое тестирование пожилых людей с применением магнитно-резонансной визуализации показало, что признаки когнитивного ослабления (снижение характеристик долговременной эпизодической памяти, рабочей памяти, исполнительных функций и скорости реагирования) коррелируют с уменьшением объема гиппокампа, разветвленностью дендритов и количеством шипиков, что нарушает его функциональные взаимосвязи со структурами коры (O'Shea et al., 2016; Nyberg, 2017). Одним из звеньев системы регуляции работы мозга в целом и особенно его областей, реализующих когнитивные функции, выступает семейство нейротрофических факторов. Продукция нейротрофинов и активность сигнальных путей, в которых они задействованы, в значительной мере подвержены изменениям, происходящим как при нормальном старении, так и при нейродегенеративных заболеваниях, обычно сопровождающих старение. Молекулярные механизмы возрастных изменений синтеза, метаболизма, секреции, транспорта и рецепции нейротрофинов в различных отделах мозга пока недостаточно ясны (Гомазков, 2011). Одним из наиболее изученных членов этого семейства, отвечающего за формирование и поддержание когнитивных функций мозга, является мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor – BDNF). Многими исследователями отмечается корреляция между снижением синтеза, секреции и/или рецепции BDNF в мозге и развитием ряда психических дисфункций (Varanova et al., 2015; Cattaneo et al., 2016), в том числе старческого когнитивного ослабления (Barrientos et al., 2015; Budni, 2016; Miranda et al., 2019).

Цель настоящего обзора состоит в сопоставлении и анализе сведений о системе BDNF и ее возрастных изменениях, сопровождаемых нарушениями когнитивных функций, а также в освещении способов стимуляции этой системы, имеющих перспективы гериатрического применения.

1. ГЕНЫ BDNF И TrkB

Единственный ген BDNF человека расположен в 11-й хромосоме. Он содержит 9 функциональных промоторов, которые специфически активируются в различных тканях и областях мозга с использованием нескольких транскрипционных факторов (Esvald et al., 2020). Такая конструкция гена способна транскрибировать несколько сплайс-вариантов, отличающихся альтернативными, не транслируемыми участками в 5' концевой области (Cattaneo et al., 2016). Регуляция уровней молекул BDNF, синтезированных от различных транскриптов, осуществляется различными физиологическими стимулами, в числе которых наиболее часто обсуждается стресс (Fuchikami et al., 2009), уровень нейрональной активности (Hong et al., 2008), физические упражнения (Chieffi et al., 2017), уровень эстрогенов (Luine, Frankfurt, 2013), наличие антидепрессантов (Miranda et al., 2019). Одни изоформы специфичны для клеток периферической крови, другие для нейронов мозга, а часть – для обеих тканей (Timmusk et al., 1993). Последнее обстоятельство представляется практически важным, поскольку идентификация экспрессии таких “общих” изоформ в крови человека технически облегчает диагностику ряда психических расстройств, связанных с дефицитом BDNF в когнитивно значимых областях мозга (Cattaneo et al., 2016). Даже в пределах одного нервного образования – гиппокампа пирамидные нейроны областей CA1 и CA3 демонстрируют различное распределение BDNF, транслированного различными транскриптами. Более того, специфика экспрессии различных транскриптов мРНК BDNF обнаружена и на субклеточном уровне. На изолированных пирамидных нейронах гиппокампа мышей и в экспериментах *in vivo* было показано, что стимуляция формирования апикальных или базальных дендритов, разветвленности дендритного древа или образования шипиков осуществляется белками BDNF, синтезированными на основе различных транскриптов (Maynarda et al., 2017). Представления о нескольких сплайс-вариантах BDNF и данные, указывающие на клеточную и субклеточную специфику локализации соответствующих транскриптов, поддерживают гипотезу “пространственного кода”, которая утверждает, что экспрессия различных транскриптов мРНК BDNF обеспечивает пространствен-

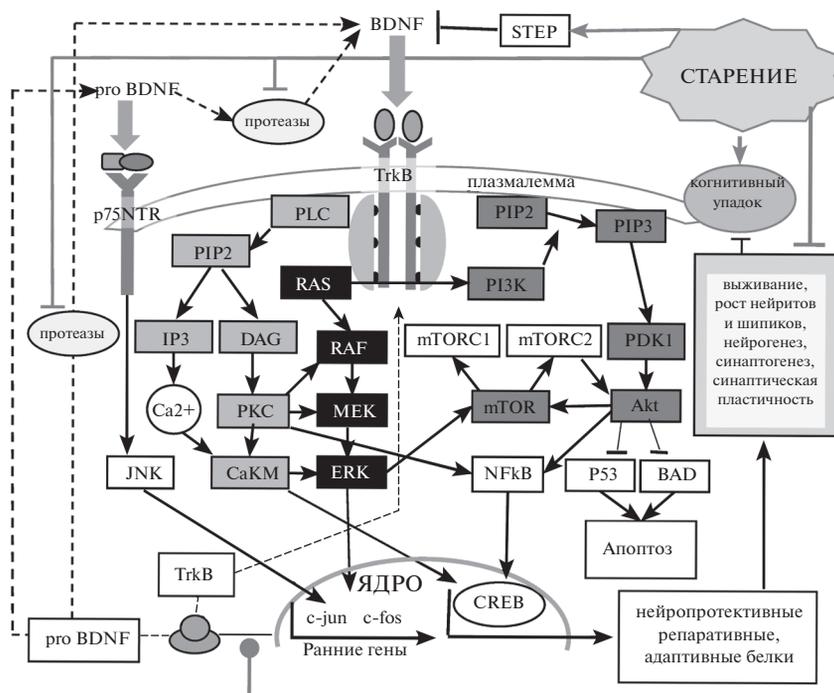


Рис. 1. Упрощенная схема сигнальных каскадов, инициируемых рецепторами BDNF в нейронах мозга. Указание возможных мишеней старения. Обозначения линий:

→ активация; —|— ингибирование; —●— модуляция; - - - - -> транслокация.

Fig. 1. Simplified scheme of signal cascades initiated by BDNF receptors in brain neurons. Indication of possible targets of aging.

Indication of lines:

→ activation; —|— inhibition; —●— modulation; - - - - -> translocation.

ную, временную и стимул-специфичную продукцию BDNF (Tongiorgi, 2008).

Внеклеточный BDNF, связываясь со своим плазмалеммным высокоафинным рецептором TrkB (tyrosine receptor kinase B), может модулировать экспрессию собственной РНК через активацию сигналинга MAPK (mitogen-activated protein kinase), образуя, таким образом, транскрипционную положительную обратную связь (Nakajima et al., 2015). На культивируемых нейронах коры показано, что главным регулятором индукции всех основных транскриптов BDNF, зависящих от TrkB-сигналинга, является семейство транскрипционных факторов CREB (cAMP response element-binding protein) (Esvald et al., 2020). В мозге грызунов и людей наиболее активная экспрессия BDNF отмечается в гиппокампе (сильнее всего), амигдале, мозжечке и коре (Hofer et al., 1990).

Оценивая индивидуальную специфичность роли BDNF в регуляции когнитивных

функций, следует учитывать полиморфизм его гена у человека, который проявляется в двух вариантах 66-го кодона мРНК, обеспечивающих при трансляции альтернативный подбор аминокислот: либо Val, либо Met. Установлено, что носители аллели BDNF^{Met}, в отличие от носителей гомозиготной аллельной пары BDNF^{Val/Val}, проявляли существенно сниженную синаптическую пластичность, зависящую от NMDA- и ГАМК-трансмиссии в префронтальной коре, что коррелировало с когнитивным дефицитом (Pattwell et al., 2012).

Важную роль играют эпигенетические механизмы регуляции экспрессии BDNF в мозге человека, реализуемые через некоторые промоторы путем метилирования ДНК и/или гистонов. Отмечено, что у пациентов, хронически употреблявших антидепрессанты, подавляется метилирование гистона H3K27, что способствовало повышению уровня BDNF (Chen et al., 2011). Установлено негативное влияние нескольких микроРНК на тран-

скрипцию BDNF, приводящее к торможению нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа и провоцирующее некоторые психические расстройства (Ruiz et al., 2014).

Помимо указанных источников вариабельности в экспрессии BDNF, определяющих его уровень в мозге, следует учитывать и вариабельность его рецептора. У человека белки TrkB кодируются геном *NTRK2* (neurotrophic receptor tyrosine kinase, type 2), локализованном в 9-й хромосоме и транскрибирующим 3 сплайс-варианта. Три соответствующих вида рецептора TrkB располагаются на плазмалемме нейронов и глиальных клеток большинства млекопитающих. Белок TrkB-TK+ имеет полную аминокислотную последовательность и тиразинкиназную активность C-концевого домена (TK+). Два других сплайс-варианта не имеют полноценного внутриклеточного фрагмента (truncated forms, TrkB.T1 и TrkB.T2), лишены тирозинкиназной активности и обозначаются как TrkB-TK- (Sasi et al., 2017).

2. БЕЛКИ И СИГНАЛИНГ СИСТЕМЫ BDNF

Различные транскрипты гена *BDNF* содержат одну и ту же кодирующую последовательность, транслируемую в форме pro-BDNF (прекурсора BDNF). Этот полипептид поступает из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи и частично секретируется в неизменном виде. Другая часть прекурсора подвергается протеолизу внутри везикул или в сети аппарата Гольджи различными протеазами путем отщепления N-концевого продомена и образования зрелого BDNF (13 kDa), который также секретируется после транспортировки в пресинаптические окончания. Протеолиз pro-BDNF до зрелого BDNF может происходить и внеклеточно с помощью плазмина или матриксных металлопротеаз ММП-2 и ММП-9. (Pang et al., 2004).

Прекурсор pro-BDNF, как и прекурсоры других нейротрофинов (NGF, NT3, NT4), способен соединяться с рецептором p75 (p75NTR – p75 neurotrophin receptor). Взаимодействие p75NTR с корецептором сортилином и лигандом pro-BDNF приводят к активации JNK (c-Jun N-terminal kinase)-опосредованного сигналинга, запускающего нейрональный апоптоз (Lee et al., 2001; Friedman, 2010; Nykjaer, Willnow, 2012). Таким образом, динамический баланс BDNF и pro-BDNF, регулируемый внутри- и внеклеточ-

ным протеолизом прекурсора, может определять судьбу нейронов через поддержание их выживания или гибели и обеспечивать сбалансированную регуляцию синаптической пластичности путем облегчения LTP (long-term potentiation) или LTD (long-term depression) (Woo et al., 2005). Этот баланс зависит не только от функционального состояния нейрона, но и от его типа, и от стадии онтогенеза (Sasi et al., 2017).

Зрелый димер BDNF, связываясь с рецептором TrkB, инициирует его димеризацию и аутофосфорилирование. Полное фосфорилирование TrkB у человека происходит по трем тирозиновым остаткам: Tyr490, Tyr515 и Tyr816. В зависимости от комбинации фосфорилирования по этим сайтам и активности соответствующих адаптерных белков комплекс BDNF/TrkB способен инициировать несколько сигнальных каскадов, регулирующих и координирующих процессы выживания, дифференцировки, синаптической пластичности, необходимые для реализации и развития когнитивных функций. Наиболее изученными представляются три каскада: PI3K/Akt, Ras/MAPK и PLCγ (Gupta et al., 2013; Kowianski et al., 2018).

Активированная Trk-рецептором PI3K (phosphoinositide 3-kinase) обеспечивает условия для примембранного фосфорилирования Akt (protein kinase B). Akt известна своей антиапоптозной функцией, реализуемой через активирующее или ингибирующее фосфорилирование множества белков, вовлеченных в механизмы гибели и выживания. Akt-сигналинг также модулирует NMDA-зависимую синаптическую пластичность и стимулирует развитие цитоскелета и рост и ветвление дендритов (Ruiz et al., 2014). Одним из следствий запуска PI3K/Akt-сигнального каскада является активация mTOR (mechanistic target of rapamycin) – каталитического центра двух сложных и различных по составу киназных комплексов mTORC1 и mTORC2, которые регулируют различные клеточные функции (Parkhitko et al., 2014; Lipton, Sahin, 2014). Комплекс mTORC1 через множество механизмов и соответствующих посредников активирует процессы трансляции и негативно регулирует аутофагию. В контексте воздействия на когнитивные функции особое значение имеет комплекс mTORC2. Он фосфорилирует PKC и совместно с PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1) обеспечивает полное фосфорилирование Akt. Таким образом за-

мыкается положительная обратная связь между Akt и mTOR.

Важно отметить, что PI3K для активации Akt может использовать фосфоинозитиды не только плазматической мембраны, но и внутренних мембранных образований, в том числе эндосом, и локально запускать Akt-сигналинг в тех местах, куда они транспортируются (Jethwa et al., 2015). Механизмы эндосомальной интернализации и внутринейрональной транспортировки активированных Trk-рецепторов играют принципиально важную роль в регуляции сигнальных путей, повышая ее эффективность в определенных внутриклеточных компартментах (Vucci et al., 2014). В частности, взаимодействие BDNF с TrkB в дендритах стимулирует интернализацию и эндосомальный транспорт этого лиганд-рецепторного комплекса к ядру (Moysa-Alvarado et al., 2018). В плане локальной активации PI3K/Akt-сигналинга в нейронах гиппокампа большой интерес представляют недавние исследования, доказавшие участие в этом процессе p75NTR, который после фосфорилирования TrkB формирует с ним комплекс, активирующий свою интернализацию первичной эндосомой, и последующий внутриклеточный транспорт (Zanin et al., 2019).

Второй важный сигнальный путь, запускаемый BDNF/TrkB-комплексом, представляет собой цепь киназ: MEKK (MAPK/ERK kinase kinase), MEK (MAPK/ERK kinase) и ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2). Фосфорилированная ERK 1/2 диффундирует в цитоплазму, а затем в ядро, где она индуцирует транскрипцию ранних генов, продукты которых являются транскрипционными факторами поздних генов, а их продукты, в частности, регулируют дифференциацию прогениторов и выживание нейритов в области зубчатой извилины (Wang, Mao, 2019).

Сигнальный путь, опосредованный активацией PLC γ (phospholipase γ), начинается с гидролиза PIP2 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) и образования двух вторичных посредников: DAG (1,2-diacylglycerol) и IP3 (inositol-3-phosphate). Они, соответственно, активируют PKC (protein kinase-C) и высвобождение Ca²⁺ из внутриклеточных депо, что сопровождается активацией CaMK (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase). Одно из следствий этих двух киназных сигналов состоит в формировании LTP глутаматергической возбуждающей трансмиссии в гиппокампе, что яв-

ляется важнейшим клеточным элементом в механизмах памяти (Kowianski et al., 2018). Следует отметить, что указанные каскады при определенных условиях способны взаимодействовать друг с другом.

Таким образом, TrkB-опосредованные сигнальные пути в конечном итоге, через повышение синаптической пластичности, рост и ветвление дендритов, развитие цитоскелета, антиапоптозную активность и прочее, поддерживают ряд когнитивных функций, выполняемых нейронными структурами гиппокампа и коры (Tyler et al., 2002). Считается, что любые факторы, нарушающие экспрессию в мозге BDNF и/или TrkB, через нарушение внутриклеточной сигнализации приводят к структурным и функциональным повреждениям нейронных сетей, что инициирует психические расстройства (Hempstead, 2015; Cattaneo et al., 2016), в том числе старческое когнитивное ослабление (Budni, 2016). На компилятивной схеме в упрощенной форме представлены указанные сигнальные каскады, их эффекторы и некоторые из известных негативных влияний старения.

3. ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ BDNF ПРИ СТАРЕНИИ

В основе возрастных когнитивных дисфункций лежат несколько общепризнанных процессов старения: повреждение когнитивно-значимых областей мозга, замедление нейрогенеза в гиппокампе и субвентрикулярной области, оксидативный стресс, нейровоспалительные процессы, сокращение теломеров, экспрессия теломеразной обратной транскриптазы и др. (Levada, Troyan, 2020). Большинство из них могут быть либо следствием, либо причиной нарушения нейротрофического обеспечения в мозге. Вместе с тем представления о конкретных механизмах, нарушающих это обеспечение в старости, пока не полны и иногда противоречивы. Нет единого мнения относительно того, является ли снижение уровня BDNF характерным для всех областей стареющего мозга и является ли оно вообще атрибутом старческого когнитивного ослабления.

Гиппокамп привлекает наибольшее внимание исследователей когнитивных функций, особенно механизмов формирования рабочей и долговременной памяти, обеспечиваемых нейротрофинами. Тем не менее в гиппокампе пожилых людей не обнаружено

снижения уровня мРНК BDNF, хотя такое снижение наблюдалось у них в теменной коре. При этом в обоих отделах был понижен уровень мРНК рецептора TrkB (Webster et al., 2006).

В нейронах нижневисочной доли префронтальной коры старых макаков также показано снижение уровня мРНК BDNF, но уровни TrkB и зрелого BDNF оставались стабильными. При этом сниженным оказался уровень прекурсора. Этот смещенный баланс двух форм нейротрофина в условиях сниженной транскрипции мРНК BDNF, по мнению авторов, отражает компенсаторный ответ, препятствующий pro-BDNF-опосредуемой дегградации аксонов и шипиков (Robinson et al., 2018).

Периринальная кора (PRC), передающая сенсорную информацию в гиппокамп через латеральную энторинальную кору, поддерживает объектную (не пространственную) информацию (Knierim et al., 2006). Считается, что путь от PRC к гиппокампу является наиболее уязвимым при старении из-за дегградации синапсов в перфорантном пути, соединяющем энторинальную кору с GD и CA3 гиппокампа. (Leal, Yassa, 2015). Восприятие новых объектов связано с повышением экспрессии BDNF в PRC (Romero-Granados et al., 2010). Это подтверждается тем, что подавление трансляции BDNF антисмысловыми олигонуклеотидами в PRC крыс снижает их способность разделять не четко различимые признаки зрительных стимулов. Эти и другие данные позволяют предположить, что характерное для пожилых людей нарушение консолидации различительной объектной памяти может быть исправлено стимуляцией BDNF-системы (Miranda et al., 2019).

При геномном исследовании большой группы испытуемых (16–96 лет) были идентифицированы 200 генов, экспрессия которых в префронтальной коре положительно коррелирует с BDNF. Уровни мРНК *BDNF*, *NTRK2* и генов, коэкспрессируемых с *BDNF*, у пожилых испытуемых были значительно снижены, причем около половины этих генов связаны с синаптической функцией. Продолжение исследования на мышах позволило авторам сделать вывод, что возрастное снижение сигналинга BDNF может нарушать синаптические функции, преимущественно угнетая ГАМК-ергическую систему (Oh et al., 2016).

Важную роль в возрастных изменениях экспрессии BDNF играет эпигенетический фактор. Причину старческого снижения концентрации BDNF в префронтальной коре людей усматривают в активации метилирования ДНК в определенных промоторных областях гена *BDNF* (Keleshian et al., 2013). В гиппокампе крыс с возрастом возникает дефицит синаптической пластичности и потеря дендритных шипиков, что связано со снижением ацетилирования гистонов H3 и H4 в нескольких промоторных областях гена *BDNF*, вызванным повышением активности гистондеацетилазы и снижением экспрессии гистонацетилтрансферазы. В результате в старом гиппокампе экспрессия BDNF была значительно снижена и, соответственно, нарушены его сигнальные пути. Эти нарушения исправлялись подавлением гистондеацетилазы и активацией TrkB с помощью его агониста 7,8-дигидроксифлавона (Zeng et al., 2011).

Противоречивость мнений о направленности изменений уровня BDNF в стареющем мозге, вероятно, отражает специфичность экспрессии нейротрофина для различных регионов мозга и ее сложную динамику, включающую как угнетение, так и компенсаторную активацию.

Одним из вероятных механизмов старческого снижения экспрессии BDNF выступает накопление STEP (striatal-enriched phosphatase), наблюдаемое в гиппокампе грызунов, приматов и человека в старости. STEP способна дефосфорилировать BDNF, снижая общий уровень его активности. Уровень этой фосфатазы в норме ограничивается убиквитин-протеосомной системой, но в старости этот контроль ослабевает (Castonguay et al., 2018). Известной моделью “успешного” старения является инбредная линия крыс Lou/C/Jall, которая отличается от крыс Wistar отсутствием повышения уровня STEP с возрастом и при этом демонстрирует высокий уровень BDNF, долголетие, отсутствие ожирения в старости, повышенную чувствительность к инсулину и высокую активность PI3K/Акт-сигнального пути. Отмечено также, что у этих животных при старении сохраняются высокие показатели рабочей и долговременной памяти (Silhol et al., 2008; Kollen et al., 2010).

Определенное значение в динамике старческого угасания когнитивных функций и развития деменции имеют индивидуальные генетические особенности. Исследования на

людях, показывающие возрастное ослабление декларативной памяти, установили, что наиболее ярко этот дефицит проявляется у пожилых носителей аллели BDNF^{Met} по сравнению с носителями гомозиготной пары BDNF^{Val/Val} (Sambataro et al., 2010; Brown et al., 2020).

Многими исследователями поддерживается мнение, что естественное старение мозга, как и большинство нейродегенеративных заболеваний, у грызунов и у людей определяется не столько нарушениями выработки BDNF, сколько изменениями его рецепции. Показано, что в гиппокампе крыс уровень TrkB-ТК+ значительно снижается с возрастом (Silhol et al., 2005). У человека отмечено снижение уровня мРНК TrkB-ТК+, характерное не только для гиппокампа, но и для ряда других когнитивно-значимых структур стареющего мозга (Webster et al., 2006). При этом обнаружено некоторое гомогенное увеличение с возрастом уровня мРНК TrkB-ТК- в большинстве областей (Romanczuk et al., 2002). Вероятно, именно дефицит полномерных рецепторов (ТК+) и соответствующая пониженная активность TrkB-опосредованных сигналов роста, дифференциации, синаптогенеза, развития цитоскелета и пр. приводят к типичной для стареющего мозга морфологической деградации межнейронных коммуникаций, включая нарушения структуры шипиков, что коррелирует со снижением когнитивных способностей (Vecchio et al., 2018).

Помимо вариабельности в экспрессии сплайс-вариантов белка TrkB, важную роль в развитии старческих когнитивных дисфункций играет баланс в экспрессии и активности рецепторов TrkB-ТК+ и p75NTR. Недавно было проведено исследование преждевременно стареющих крыс линии OXYS, которые также существенно отличались от контрольных животных (Wistar) по транскриптому генов, вовлеченных в сигналинг нейротрофинов (Рудницкая и др., 2017). Было установлено, что к 18 месяцам, несмотря на одинаковый уровень белка TrkB в префронтальной коре у обеих групп, у крыс OXYS был снижен уровень его фосфорилированной формы по сайту Tyr817, обеспечивающему запуск PLCγ-опосредованного сигнального каскада (He et al., 2010). Кроме того, у этих животных отмечена усиленная иммунореактивность proBDNF и p75NTR и их колокализация. Эти данные позволяют авторам предположить, что ускоренное старение и склонность к спорадической

форме болезни Альцгеймера крыс OXYS являются результатом усиления проапоптозного сигналинга proBDNF/p75NTR и ослабления сигнального пути BDNF/TrkB/PLCγ, регулирующего синаптическую пластичность (Рудницкая и др., 2017).

Еще одной важной причиной расстройств гиппокамп-зависимых когнитивных процессов может выступать нарушение нейрогенеза в зубчатой извилине, который в норме поддерживается системой BDNF. У старых макаков иммуногистохимические методы показали значительное сокращение генерации молодых нейронов в субгранулярной зоне и увеличение периода их созревания. При этом снижение нейрогенеза совпадало с ухудшением освоения когнитивных задач и с ослаблением системы рабочей памяти (Ngwenya et al., 2015). Оценка уровня прогениторов и молодых нейронов в гиппокампе взрослого и, особенно, пожилого человека показала крайне слабую активность нейрогенеза (Sorrells et al., 2018). В отличие от данных о нейротрофиновой стимуляции нейрогенеза у старых грызунов, мы не нашли прямых указаний на то, что этот путь эффективен в отношении старых приматов и человека.

4. СПОСОБЫ СТИМУЛЯЦИИ BDNF/TRKB-СИСТЕМЫ

4.1. Прямое введение BDNF

Внутривенное введение BDNF не практикуется из-за мизерного проникновения нейротрофина через гематоэнцефалический барьер, высокой скорости его метаболизирования различными компонентами крови и значительных побочных влияний на дыхательную и сердечно-сосудистую систему. Более эффективным путем доставки экзогенных нейротрофинов в мозг представляется интраназальное введение. При таком подходе препарат диффундирует вдоль тройничного нерва, попадает в периваскулярные пространства и механизмом “периваскулярной помпы” (пульсации) перемещается в различные области мозга вдоль сосудов. Одна из работ по технологии интраназальной доставки ряда нейротрофических факторов в мозг крыс показала, что при таком введении 70 мкг меченого BDNF его концентрация в паренхиме мозга за 25 мин достигает 1 нМ, чего было достаточно для активации PI3K/Akt-сигнального пути (Alcalá-Barraza et al., 2010). Вместе с тем этот метод не всегда дает доста-

точно узкий охват области-мишени. “Прицельность” интраназальной доставки BDNF существенно повышается при использовании фокусированного ультразвука (FUS). Благодаря физическому эффекту FUS на малом участке ткани (до миллиметра) удается создать пульсирование микропузырьков межклеточной среды, что облегчает проникновение препарата в облучаемую область. На мышцах был испытан вариант интраназальной доставки BDNF с FUS, который показал более локальную область доставки и более высокую концентрацию в ней эндогенного препарата по сравнению с интраназальным введением без FUS. При этом никаких побочных эффектов не отмечено (Chen et al., 2016). На мышцах, моделирующих болезнь Паркинсона, введение BDNF этим методом в область nigro-стриатного пути существенно сократило признаки нейродегенерации в ипсилатеральных структурах, в то время как интраназальное введение без FUS не дало такого результата (Ji et al., 2019).

Для доставки BDNF в поврежденные участки мозга применяют в качестве транспортера гидрогель гиалуроновой кислоты. На мышцах и приматах с экспериментальным инсультом было показано, что после введения препарата в очаг поражения в перинфарктной зоне усилился рост аксонов и повысились миграция и вживление незрелых нейронов (Cook et al., 2017).

В последнее время развивается сложный, но и более эффективный подход к терапевтическому повышению уровня нейротрофинов, состоящий в вирус-векторной инъекции генов в определенные локусы мозга под контролем МРТ. В частности, была разработана методика инъекции раствора, содержащего меченый вектор AAV2-BDNF в медиальную энторинальную кору макака на глубину 1 мм. Последующий иммуногистохимический анализ показал успешное антероградное проникновение и распределение вектора в зубчатой извилине гиппокампа даже при минимальной порции в 15 мкл (Nagahara et al., 2018).

4.2. Фармакологическая стимуляция BDNF/TrkB-системы

В профилактике или лечении когнитивных расстройств путем активации TrkB-зависимых сигнальных путей существует множество фармакологических подходов, не требующих прямого введения нейротрофина.

Один из них базируется на применении натуральных или синтетических BDNF-миметиков, стимулирующих либо продукцию BDNF, либо непосредственно активирующих TrkB-рецептор (Fletcher, Hughes, 2006; Numakawa, 2014). В частности, деоксигедунин — натуральный терпеноид, изолированный из индийской сирени (*Azadirachta indica*), является мощным агонистом TrkB, не влияющим на синтез BDNF. При пероральном введении мышам он показал сильный нейропротективный, антидепрессивный и прокогнитивный эффект (Jang et al., 2010). Представитель психопластогенов флавоноид спорыньи 7,8-дигидроксифлавонон и его синтетические дериваты проявили себя в модельных экспериментах как мощные перорально вводимые агонисты TrkB, обладающие быстрым и стойким антидепрессивным действием, исправляющие дефицит памяти в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера, стимулирующие нейрогенез в зубчатой извилине и облегчающие синаптическую пластичность при старении. Впрочем, несмотря на внушительные результаты, полученные на мышках и обезьянах, пока нет данных о применении препаратов этой группы на людях (He et al., 2016; Benko et al., 2020). Особую группу отечественных синтетических лигандов TrkB представляют димерные дипептидные миметики BDNF, сохраняющие минорную часть нативной молекулы нейротрофина, очевидно наиболее существенную для взаимодействия с рецептором. Препараты могут вводиться внутривенно и перорально и проникают через гематоэнцефалический барьер. Установлена их высокая агонистическая активность в отношении TrkB с последующей активацией PI3K/AKT- и MAPK/ERK-сигналинга. В экспериментах *in vitro* установлены их нейропротективная активность и стимуляция синаптогенеза. В доклинических исследованиях показана их антидепрессивная, антидиабетическая и анальгетическая активность (Gudasheva et al., 2017, 2019).

Известный позитивный эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы, как протекторов когнитивных функций при старении и нейродегенеративных заболеваниях, очевидно также включает механизм стимуляции BDNF/TrkB-сигналинга. В частности, для гиппокампа мышей этот механизм доказан в отношении донепезила и галантамина (Autio et al., 2011). На пожилых пациентах с развивающейся старческой деменцией тоже отмечен пози-

тивный эффект донепезила, вероятно, связанный с активацией именно TrkB, поскольку он не сопровождался повышением уровня BDNF в плазме (Diniz et al., 2014).

Ряд работ указывает на прокогнитивный нейротрофин-опосредованный эффект синтетического гептапептида Семакс как для молодых, так и пожилых людей. Препарат усиливал селективное внимание и консолидацию кратковременной памяти. Однократное интраназальное введение Семакса крысам в дозе 50 мкг/кг с высокой скоростью и на длительный период повышало экспрессию генов NGF и BDNF в гиппокампе и лобной коре (Agarova et al., 2008).

Особое направление терапевтических исследований посвящено системе mTOR, входящей в состав сигнального пути PI3K/Akt. На множестве биологических моделей от нематоды до приматов показано подавление активности комплекса mTORC1 белками семейства сестринов или бактериальным токсином рапамицином, что способствовало увеличению продолжительности жизни. В современной литературе обсуждаются возможности и ограничения “рапамициновой терапии” при нормальном старении и старческой нейродегенерации мозга человека (Balasubramanian et al., 2017).

4.3. Транскраниальная электро(магнито)стимуляция

В контексте коррекции старческого ослабления механизмов памяти определенный интерес вызывает неинвазивное воздействие в виде транскраниальной стимуляции постоянным током (transcranial direct current stimulation – tDCS). В поведенческих тестах на пожилых людях tDCS, направленная в область дорзо-латеральной префронтальной коры, временно улучшала реконсолидацию долговременной семантической памяти в задачах с подбором слов до показателей, свойственных молодым (Meinzer et al., 2013). Механизмы прокогнитивных эффектов tDCS не вполне ясны. Однако эксперименты на животных позволяют предположить, что один из них состоит в стимуляции транскрипции *BDNF* и *TrkB* (Cocco et al., 2018). Применение многодневной процедуры высокочастотной прерывистой транскраниальной магнитной стимуляции (repetitive transcranial magnetic stimulation – rTMS) на крысах с нарушенными когнитивными функциями вследствие пре-

натального стресса исправило дефицит памяти и показало улучшение структурно-функциональных и нейрохимических характеристик гиппокампа. Сделан вывод о возможном BDNF/TrkB-опосредованном механизме благотворного эффекта rTMS, поскольку он блокировался инъекцией ингибитора TrkB (Shang et al., 2019).

4.4. Интервальная умеренная гипобарическая гипоксия

Множество работ, в основном посвященных горной болезни, доказывает патогенный эффект длительной и/или тяжелой гипобарической гипоксии на ряд систем организма, включая и высшие функции мозга. Отмечается и угнетение системы BDNF. Однако щадящая мера этого воздействия, а именно варианты интервальной умеренной гипобарической гипоксии (ИУГГ), не только проявляет адаптивный прокогнитивный эффект в эксперименте, но и применяется в медицинских центрах гипобарофилактики и гипобаротерапии (Юпатов и др., 2013). В модельных экспериментах на взрослых животных исследуются различные уровни неспецифического нейропротективного механизма ИУГГ (Рыбникова, Самойлов, 2016). Вместе с тем лишь небольшое число исследований доказывает вовлечение системы BDNF в этот механизм. На грызунах успешно применялась степень барокамерной гипоксии, соответствующая разрежению воздуха на высоте около 5000 м над уровнем моря, хотя в разных работах при данной степени разрежения существенно варьируют длительность экспозиции и число ежедневных сеансов ИУГГ. На мышах 28 сеансов ИУГГ с 6-часовой ежедневной экспозицией повышали экспрессию BDNF и уровень фосфорилирования TrkB, ERK1/2 и CREB. Это воздействие в режиме прекодиционирования предотвращало гибель нейронов в CA1-области гиппокампа и угнетение когнитивных функций, что развивалось бы в результате экспериментальной ишемии/реперфузии без прекодиционирующей ИУГГ (Wang et al., 2017). Доза “14 сеансов, 4 ч, ежедневно”, помимо известного антидепрессивного эффекта, вызывала в гиппокампе крыс активацию BDNF/TrkB-системы и нейрогенеза (Zhu et al., 2010). Вероятно, доза ИУГГ, сохраняющая эффективную стимуляцию когнитивных функций и компонентов BDNF/TrkB-сигналинга в гиппокампе и нео-

кортексе крыс, может быть снижена до 3 сеансов по 2 ч (Samoilov et al., 2014; Churilova, Samoilov, 2015). Этот режим ИУГГ, примененный в качестве прекогнитивного влияния за сутки перед тяжелой гипобарической гипоксией, предотвращал анксиогенный и амнестический эффекты последней, причем нейротрофика была опосредована активацией PI3K/Akt-сигнального пути (Belyakov, Semenov, 2017; 2019). Существуют данные о благотворном прокогнитивном влиянии ИУГГ на пожилых приматов, хотя участие BDNF при этом не анализировалось (Belyakov, Semenov, 2019). Нам пока не удалось обнаружить прямых данных о BDNF-опосредованных эффектах ИУГГ именно в геропротекторном когнитивном аспекте.

4.5. Физические упражнения

Сниженная физическая активность характерна для образа жизни пожилых людей. Однако известно, что люди старше 65 лет, получающие регулярную умеренную физическую нагрузку, показывают высокие результаты при тестировании памяти и имеют сниженный риск деменции и старческих нарушений исполнительных функций. Прокогнитивные эффекты таких нагрузок проявляются не только на относительно здоровых пожилых людях, но и на тех, для кого уже диагностированы умеренные когнитивные расстройства или деменция (Bherer et al., 2013). В молекулярно-клеточных исследованиях на грызунах ведется поиск механизмов благотворных эффектов физических нагрузок. В их числе — укрепление гематоэнцефалического барьера, сдерживание накопления бета-амилоида в гиппокампе и коре, активация синтеза нейротрансмиттеров, вовлеченных в когнитивную деятельность. Особое внимание уделяется прокогнитивному воздействию физических нагрузок, которое реализуется через стимуляцию системы BDNF/TrkB и соответствующих сигнальных каскадов (Fletcher, Hughes, 2006). В гиппокампе людей и грызунов наблюдается возрастное подавление нейротрофика, коррелирующее со снижением активности BDNF-сигналинга (Spalding et al., 2013; Sorrells et al., 2018). Несколько исследований на крысах убедительно показали стимулирующий эффект периодических беговых тренировок и пребывания в обогащенной среде на BDNF-опосредованный нейротрофика в зубчатой извилине гиппокампа (Voss et al.,

2013). Один из предполагаемых механизмов заключается в стимуляции транскрипции BDNF миокином CTSB (cathepsin B), секретуемым работающими скелетными мышцами. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* установили эту связь для нейронов гиппокампа мышцей и ее корреляцию с усилением нейротрофика в зубчатой извилине и улучшением показателей пространственной памяти (Moon et al., 2016).

4.6. Ограничения в стратегии стимуляции BDNF/TrkB-системы

Описанные выше пути стимуляции BDNF/TrkB-сигналинга направлены на предохранение мозга млекопитающего от когнитивного угасания при нормальном или патологическом старении. Однако такое терапевтическое вторжение в сложнейшую и тонко отрегулированную систему экспрессии различных форм и транскриптов BDNF и TrkB или экзогенная стимуляция того или иного TrkB-опосредованного киназного каскада должна проводиться с определенной осторожностью. Известно, например, что избыточная TrkB-опосредованная активация MAPK- и PI3K/Akt-путей способствует выживанию раковых клеток при множественной миеломе (Pearse et al., 2005), неконтролируемая активация PLC γ -сигналинга приводит к лимбическому эпиплептогенезу у мышей (He et al., 2010), нарушения механизмов негативной регуляции TrkB ведут к ряду легочных гиперплазий (Avcuoglu et al., 2011). Хотя эта сторона BDNF/TrkB-опосредованных процессов не является предметом настоящего обзора, следует отметить, что существует множество исследований, направленных на поддержание и/или стимуляцию именно негативной регуляции BDNF/TrkB-сигналинга (Cazorla et al., 2010; Ho et al., 2011; Gupta et al., 2013; Meng et al., 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постоянно растущее число экспериментальных статей и обзоров, посвященных BDNF, демонстрирует его вовлечение во множество психофизиологических процессов. BDNF признается ключевым регулятором функциональной и структурной пластичности в мозге, а также важным “игроком” в запуске нейротропических сигнальных каскадов. На животных моделях исследованы нарушения динамических и тонко отрегулированных процес-

сов его транскрипции, трансляции, транспорта, секреции, рецепции и дальнейшего внутриклеточного сигналинга, возникающие при старении и/или сопутствующих нейродегенеративных заболеваниях, которые непосредственно влияют на эффективность когнитивных процессов. Однако в медицине из-за ряда технологических ограничений связь нарушений BDNF/TrkB-системы с возрастными когнитивными дисфункциями пока отмечается лишь на коррелятивном уровне. Вместе с тем важная физиологическая роль системы BDNF является объектом возрастающего внимания разработчиков различных терапевтических стратегий, направленных на оптимальную стимуляцию экспрессии BDNF-системы, способную снизить или предотвратить когнитивные нарушения, вызванные естественным или патологическим старением мозга.

Работа выполнена в рамках программы ПФНИ ГАН ГП-4 (направление 63).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М. ИКАР. 2011. 41–68.
- Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. Анализ вклада изменения нейротрофического обеспечения в развитие признаков болезни Альцгеймера у крыс ОХYS. Биохимия. 2017. 82 (3): 460–469.
- Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Современные представления о церебральных механизмах гипоксического пре- и посткондиционирования. Успехи физиологических наук. 2016. 4: 3–17.
- Юпатов Г.И., Доценко Э.А., Юпатов Ю.Г. Применение технологий гипобароадаптации в клинике внутренних болезней (обзор литературы). Вестник ВГМУ. 2013. 12 (4): 7–18.
- Agarova T.Y., Agniulin Y.V., Silachev D.N., Shadrina M.I., Slominskii P.A., Shram S.I., Limborskaya S.A., Myasoedov N.F. Time course of the expression of genes of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in the hippocampus and frontal cortex induced by semax in rats. Mol. Gen., Microbiol. and Virol. 2008. 23 (3): 142–146.
- Alcalá-Barraza S.R., Lee M.S., Hanson L.R., McDonald A.A., Frey 2nd W.H., McLoon L.K. Intranasal delivery of neurotrophic factors BDNF, CNTF, EPO, and NT-4 to the CNS. J. Drug Target. 2010. 18 (3): 179–190.
- Autio H., Matlik K., Rantamaki T., Lindemann L., Hoener M.C., Chao M., Arumäe U., Castrén E. Acetylcholinesterase inhibitors rapidly activate Trk neurotrophin receptors in the mouse hippocampus. Neuropharmacology. 2011. 61: 1291–1296.
- Avcuoglu S., Wygrecka M., Marsh L.M., Günther A., Seeger W., Weissmann N., Fink L., Morty R.E., Kwapiszewska G. Neurotrophic tyrosine kinase receptor B/neurotrophin 4 signaling axis is perturbed in clinical and experimental pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011. 45: 768–780.
- Balasubramanian P., Mattison J.A., Anderson R.M. Nutrition, metabolism, and targeting aging in nonhuman primates. Ageing Res. Rev. 2017. 39: 29–35.
- Baranova K.A., Rybnikova E.A., Samoilov M.O. The neurotrophin BDNF is involved in the development and prevention of stress-induced psychopathologies. Neurochem. J. 2015. 9: 108–115.
- Barrientos R.M., Kitt M.M., Watkins L.R., Maier S.F. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. Neurosci. 2015. 309: 84–99.
- Belyakov A.V., Semenov D.G. The PI3K/Akt system is involved in the neuroprotective preconditioning of rats with moderate hypobaric hypoxia. Neurochem. J. 2017. 11: 213–220.
- Belyakov A.V., Semenov D.G. Stimulation of cognitive abilities in aged macaques via moderate hypobaric hypoxia. Advances in Gerontology. 2019. 9(2): 190–196.
- Benko J., Vranková S. Natural psychoplastogens as antidepressant agents. Molecules. 2020. 25 (5): 1172.
- Bherer L., Erickson K.I., Liu-Ambrose T. A Review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. J. of Aging Research. 2013. 2013: ID 657508.
- Brown D.T., Vickers J.C., Stuart K.E., Cechova K., Wardet D.D. The BDNF Val66Met polymorphism modulates resilience of neurological functioning to brain ageing and dementia: a narrative review. Brain Sci. 2020. 10 (4): 195–211.
- Budni J. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. Aging and diseases. 2016. 6 (5): 331–341.
- Bucci C., Alifano P., Cogli L. The role of rab proteins in neuronal cells and in the trafficking of neurotrophin receptors. Membranes. 2014. 4: 642–677.
- Castonguay D., Dufort-Gervais J., Ménard C., Chatterjee M., Quirion R., Bontempi B., Schneider J.S., Arnsten A.F.T., Nairn A.C., Norris Ch.M., Ferland G., Bézard E., Gaudreau P., Lombroso P.J., Brouillette J. The tyrosine phosphatase STEP is involved in age-related memory decline. Curr. Biol. 2018. 28 (7): 1079–1089.
- Cattaneo A., Cattane N., Begni V., Pariante C.M., Riva M.A. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. Translational Psychiatry. 2016. 6 (11): e958.

- Cazorla M., Jouvenceau A., Rose C., Guilloux J.P., Pilon C., Dranovsky A., Premont J. Cyclotraxin-B, the first highly potent and selective TrkB inhibitor, has anxiolytic properties in mice. *PLoS One*. 2010. 5: e9777.
- Chen E.S., Ernst C., Turecki G. The epigenetic effects of antidepressant treatment on human prefrontal cortex BDNF expression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011. 14: 427–429.
- Chen H., Xin G.Z.Y., Getachew H., Acosta Sierra C.S., Konofagou E.E., Ji R., Smith M., Niimi Y. Focused ultrasound-enhanced intranasal brain delivery of brain-derived neurotrophic factor. *Scientific Reports*. 2016. 6: 28599.
- Chieffi S., Messina G., Villano I., Messina A., Valenzano A., Moscatelli F., Salerno M., Sullo A., Avola R., Monda V., Cibelli G., Monda M. Neuroprotective effects of physical activity: evidence from human and animal studies. *Front. Neurol.* 2017. 8:188.
- Churilova A., Samoilo M. The effect of different modes of hypobaric hypoxia on the expression of transcription factor pCREB and pro-survival proteins BDNF and BCL-2 in rat neocortex and hippocampus. *Springerplus*. 2015. 4 (Suppl. 1): L27.
- Cocco S., Podda M.V., Grassi C. Role of BDNF signaling in memory enhancement induced by transcranial direct current stimulation. *Front. Neurosci.* 2018. 12: 427.
- Cook D.J., Nguyen C., Chun H.N., Llorente I.L., Chiu A.S., Machnicki M., Zarembinski T.I., Carmichael S.T. Hydrogel-delivered brain-derived neurotrophic factor promotes tissue repair and recovery after stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017. 37 (3):1030–1045.
- Diniz B.S., Reynolds C.F. 3rd, Begley A., Dew M.A., Anderson S.J., Lotrich F., Erickson K.I., Lopez O., Aizenstein H., Sibille E.L., Butters M.A. Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study. *J. Psychiatr. Res.* 2014. 49: 96–101.
- Esvald E.E., Tuvikene J., Sirp A., XPatil S., Bramham C.R., Timmusk T. CREB family transcription factors are major mediators of BDNF transcriptional autoregulation in cortical neurons. *J. Neurosci.* 2020. 40 (7): 1405–1426.
- Fletcher J.M., Hughes R.A. Novel monocyclic and bicyclic loop mimetics of brain-derived neurotrophic factor. *J. Pept. Sci.* 2006. 12: 515–524.
- Friedman W.J. Proneurotrophins, seizures, and neuronal apoptosis. *Neurosci.* 2010. 16: 244–252.
- Fuchikami M., Morinobu S., Kurata A., Yamamoto S., Yamawaki S. Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009. 12 (1): 73–82.
- Gudasheva T.A., Tarasiuk A.V., Sazonova N.M., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredenin S.B. A novel dimeric dipeptide mimetic of the BDNF selectively activates the MAPK-Erk signaling pathway. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2017. 476: 291–295.
- Gudasheva T.A., Konstantinopolsky M.A., Tarasiuk A.V., Kolik L.G., Seredenin S.B. Dipeptide mimetic of the BDNF loop 4 possesses analgetic activity. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2019. 485: 123–125.
- Gupta V.K., You Y., Gupta V.B., Klistorner A., Graham S.L. TrkB receptor signaling: implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. 14 (5): 10122–10142.
- He X.P., Pan E., Sciarretta C., Minichiello L., McNamara J.O. Disruption of TrkB-Mediated Phospholipase C γ Signaling Inhibits Limbic Epileptogenesis. *J. Neurosci.* 2010. 30 (18): 6188–6196.
- He J., Xiang Z., Zhu X., Ai Z., Shen J., Huang T., Liu L., Ji W., Li T. Neuroprotective effects of 7, 8-dihydroxyflavone on midbrain dopaminergic neurons in MPP⁺-treated monkeys. *Sci. Rep.* 2016. 12 (6): 34339.
- Hempstead B.L. Brain-derived neurotrophic factor: three ligands, many actions. *Trans. Am. Clin. Assoc.* 2015. 126: 9–19.
- Ho R., Minturn J.E., Simpson A.M., Iyer R., Light J.E., Evans A.E., Brodeur G.M. The effect of P75 on Trk receptors in neuroblastomas. *Cancer Lett.* 305: 76–85. 2011.
- Hofer M., Pagliusi S.R., Hohn A., Leibrock J., Barde Y.A. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J.* 1990. 9: 2459–2464.
- Hong E.J., McCord A.E., Greenberg M.E. A biological function for the neuronal activity-dependent component of Bdnf transcription in the development of cortical inhibition. *Neuron*. 2008. 60: 610–624.
- Jang S.W., Liu X., Chan C.B., France S.A., Sayeed I., Tang W., Lin X., Xiao G., Andero R., Chang O., Ressler K.J., Ye K. Deoxygedunin, a natural product with potent neurotrophic activity in mice. *PLoS One*. 2010. 5 (7): e11528.
- Jethwa N., Chung G.H., Lete M.G., Alonso A., Byrne R.D., Calleja V., Larijani B. Endomembrane PtdIns(3,4,5)P3 activates the PI3K-Akt pathway. *J. Cell Sci.* 2015. 128 (18): 3456–3465.
- Ji R., Smith M., Niimi Y., Karakatsani M.E., Murillo M.F., Jackson-Lewis V., Przedborski S., Konofagou E.E. Focused ultrasound enhanced intranasal delivery of brain derived neurotrophic factor produces neurorestorative effects in a Parkinson's disease mouse model. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 19402.
- Keleshian V.L., Modi H.R., Rapoport S.I., Rao J.S. Aging is associated with altered inflammatory, arachidonic acid cascade, and synaptic markers, influenced by epigenetic modifications, in the hu-

- man frontal cortex. *J. Neurochem.* 2013. 125: 63–73.
- Knierim J.J., Lee I., Hargreaves E.L.* Hippocampal place cells: parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory. *Hippocampus.* 2006. 16 (9): 755–764.
- Kollen M., Stéphan A., Faivre-Bauman A., Loudes C., Sinet P.M., Alliot J., Billard J.M., Epelbaum J., Dutar P., Jouvenceau A.* Preserved memory capacities in aged Lou/C/Jall rats. *Neurobiol. Aging.* 2010. 31(1): 129–142.
- Kowianski P., Lietzau G., Czuba E., Wa'skow M., Steliga A., Mory's J.* BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol. Neurobiol.* 2018. 38: 579–593.
- Leal S.L., Yassa M.A.* Neurocognitive Aging and the Hippocampus Across Species. *Trends Neurosci.* 2015. 38(12): 800–812.
- Lee R., Kermani P., Teng K.K., Hempstead B.L.* Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science.* 2001. 294: 1945–1948.
- Levada O.A., Troyan A.S.* Major depressive disorder and accelerated aging from a peripheral IGF-1 overexpression perspective. *Med. Hypotheses.* 2020. 138:109610.
- Lipton J.O., Sahin M.* The Neurology of mTOR. *Neuron.* 2014. 84 (2): 275–291.
- Luine V., Frankfurt M.* Interactions between estradiol, BDNF and dendritic spines in promoting memory. *Neurosci.* 2013. 239: 34–45.
- Maynarda K.R., Hobbsa J.W., Sukumara M., Kardi-ana A.S., Jimenez D.V., Schloesser R.J., Martinowich K.* *Bdnf* mRNA splice variants differentially impact CA1 and CA3 dendrite complexity and spine morphology in the hippocampus. *Brain Struct. Funct.* 2017. 222 (7): 3295–3307.
- Meinzer M., Lindenberg R., Antonenko D., Flaisch T., Flöel A.* Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *J. Neurosci.* 2013. 33 (30): 12470–12478.
- Meng L., Liu B., Ji R., Jiang X., Yan X., Xin Y.* Targeting the BDNF/TrkB pathway for the treatment of tumors (Review). *Oncol. Lett.* 2019. 17: 2031–2039.
- Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P.* Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain front cell. *Neurosci.* 2019. 13: 363.
- Moon H.Y., Becke A., Berron D., Becker B., Sah N., Benoni G., Janke E., Lubejko S.T., Greig N.H., Mattison J.A., Duzel E., van Praag H.* Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metab.* 2016. 24 (2): 332–340.
- Moya-Alvarado G., Gonzalez A., Stuardo N., Bronfman F.C.* Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Regulates Rab5-Positive Early Endosomes in Hippocampal Neurons to Induce Dendritic Branching. *Front. Cell Neurosci.* 2018. 12: 493.
- Nakajima S., Numakawa T., Adachi N., Ooshima Y., Odaka H., Yoshimura A., Kunugi H.* Self-amplified BDNF transcription is a regulatory system for synaptic maturation in cultured cortical neurons. *Neurochem. Int.* 2015. 91: 55–61.
- Nagahara A.H., Wilson B.R., Ivasyk I., Kovacs I.* MR-guided delivery of AAV2-BDNF into the entorhinal cortex of nonhuman primates. *Gene Ther.* 2018. 25 (2): 104–114.
- Ngwenya L.B., Heyworth N.C., Shwe Y., Moore T.L., Rosene D.L.* Age-related changes in dentate gyrus cell numbers, neurogenesis, and associations with cognitive impairments in the rhesus monkey. *Front. Syst. Neurosci.* 2015. 9: 102.
- Numakawa T.* Possible protective action of neurotrophic factors and natural compounds against common neurodegenerative diseases. *Neural. Regen. Res.* 2014. 9 (16): 1506–1508.
- Nyberg L.* Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. *J. Intern. Med.* 2017. 281 (1): 65–74.
- Nykjaer A., Willnow T.E.* Sortilin: a receptor to regulate neuronal viability and function. *Trends Neurosci.* 2012. 35 (4): 261–270.
- Oh H., Lewis D.A., Sibille E.* The Role of BDNF in Age-Dependent Changes of Excitatory and Inhibitory Synaptic Markers in the Human Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2016. 41 (13): 3080–3091.
- O'Shea A., Cohen R.A., Porges E.C., Nissim N.R., Woods A.J.* Cognitive Aging and the Hippocampus in Older Adults. *Front. Aging Neurosci.* 2016. 8: 298.
- Pang P.T., Teng H.K., Zaitsev E., Woo N.T., Sakata K., Zhen Sh., Teng K.K., Yung W.-H., Hempstead B.L., Lu B.* Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science.* 2004. 306: 487–491.
- Parkhitko A.A., Favorova O.O., Khabibullin D.I., Anisimov V.N., Henske E.P.* Kinase mTOR: regulation and role in maintenance of cellular homeostasis, tumor development, and aging. *Biochemistry (Moscow).* 2014. 79: 88–101.
- Pattwell S.S., Bath K.G., Perez-Castro R., Lee F.S., Chao M.V., Ninan I.* The BDNF Val66Met polymorphism impairs synaptic transmission and plasticity in the infralimbic medial prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 2012. 32 (7): 2410–2421.
- Pearse R.N., Swendeman S.L., Li Y., Rafii D., Hempstead B.L.* A neurotrophin axis in myeloma: TrkB and BDNF promote tumor-cell survival. *Blood.* 2005. 105: 4429–4436.
- Robinson A.A., Abraham C.R., Rosene D.L.* Candidate molecular pathways of white matter vulnerability

- in the brain of normal aging rhesus monkeys. *Geroscience*. 2018. 40 (1): 31–47.
- Romanczyk T.B., Weickert C.S., Webster M.J., Herman M.M., Akil M., Kleinman J.E. Alterations in *trkB* mRNA in the human prefrontal cortex throughout the lifespan. *Eur. J. Neurosci*. 2002. 15 (2): 269–80.
- Romero-Granados R., Fontán-Lozano A., Delgado-García J.M., Carrión A.M. From learning to forgetting: behavioral, circuitry, and molecular properties define the different functional states of the recognition memory trace. *Hippocampus*. 2010. 20 (5): 584–595.
- Ruiz C.R., Shi J., Meffert M.K. Transcript specificity in BDNF-regulated protein synthesis. *Neuropharmacology*. 2014. 76: Pt C (0 0). 657–663.
- Sambataro F., Murty V.P., Lemaitre H.S., Reed J.D., Das S., Goldberg T.E., Callicott J.H., Weinberger D.R., Mattay V.S. BDNF modulates normal human hippocampal ageing. *Mol. Psychiatry*. 2010. 15 (2): 116–118.
- Samoilov M., Churilova A., Gluschenko T., Rybnikova E. Neocortical pCREB and BDNF expression under different modes of hypobaric hypoxia: role in brain hypoxic tolerance in rats. *Acta Histochem*. 2014. 116 (5): 949–957.
- Sasi M., Vignoli B., Canossa M., Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch*. 2017. 469 (5–6): 593–610.
- Shang Y., Wang X., Li F., Yin T., Zhang J., Zhang T. rTMS ameliorates prenatal stress-induced cognitive deficits in male-offspring rats associated with BDNF/TrkB signaling pathway. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2019. 33 (4): 271–283.
- Silhol M., Bonnichon V., Rage F., Tapia-Arancibia L. Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neurosci*. 2005. 132 (3): 613–624.
- Silhol M., Arancibia S., Perrin D., Maurice T., Alliot J., Tapia-Arancibia L. Effect of aging on brain-derived neurotrophic factor, proBDNF, and their receptors in the hippocampus of Lou/C rats. *Rejuvenation Res*. 2008. 11 (6): 1031–1040.
- Sorrells S.F., Paredes M.F., Cebrian-Silla A., Sandoval K., Qi D., Kelley K.W., James D., Mayer S., Chang J., Auguste K.I., Chang E.F., Gutierrez A.J., Kriegstein A.R., Mathern G.W., Oldham M.C., Huang E.J., Garcia-Verdugo J.M., Yang Z., Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*. 2018. 555 (7696): 377–381.
- Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K., Bernard S., Salehpour M., Huttner H.B., Boström E., Westerlund I., Vial C., Buchholz B.A., Possnert G., Mash D.C., Druid H., Frisén J. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013. 153 (6): 1219–1227.
- Timmusk T., Palm K., Metsis M., Reintam T., Paalme V., Saarma M., Persson H. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*. 1993. 10: 475–489.
- Tongiorgi E. Activity-dependent expression of brain-derived neurotrophic factor in dendrites: facts and open questions. *Neurosci Res*. 2008. 61: 335–346.
- Tyler W.J., Alonso M., Bramham C.R., Pozzo-Miller L.D. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn. Mem*. 2002. 9 (5): 224–237.
- Vecchio L.M., Meng Y., Xhima K., Lipsman N., Hamani C. The neuroprotective effects of exercise: maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain. Plast*. 2018. 4 (1): 17–52.
- Voss M.W., Vivar C., Kramer A.F., van Praag H. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn. Sci*. 2013. 17 (10): H.525–244.
- Wang J., Zhang S., Ma H., Yang S., Liu Z., Wu X., Wang S., Zhang Y., Liu Y. Chronic intermittent hypobaric hypoxia pretreatment ameliorates ischemia-induced cognitive dysfunction through activation of ERK1/2-CREB-BDNF pathway in anesthetized mice. *Neurochem. Res*. 2017. 42 (2): 501–512.
- Wang J.Q., Mao L. The ERK pathway: molecular mechanisms and treatment of depression. *Mol. Neurobiol*. 2019. 56 (9): 6197–6205.
- Webster M.J., Herman M.M., Kleinman J.E., Shannon Weickert C. BDNF and *trkB* mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. *Gene Expr. Patterns*. 2006. 6 (8): 941–951.
- Woo N.H., Teng H.K., Siao C.J., Chiaruttini C., Pang P.T., Milner T.A., Hempstead B.L., Lu B. Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat. Neurosci*. 2005. 8: 1069–1077.
- Zanin J.P., Montroull L.E., Volosin M., Friedman W.J. The p75 Neurotrophin Receptor Facilitates TrkB Signaling and Function in Rat Hippocampal Neurons. *Front. Cell. Neurosci*. 2019. 13: 485–495.
- Zeng Y., Tan M., Kohyama J., Sneddon M., Watson J.B., Sun Yi.E., Xie C.-W. Epigenetic enhancement of BDNF signaling rescues synaptic plasticity in aging J. *Neurosci*. 2011. 31 (49): 17800–17810.
- Zhu X.H., Yan H.C., Zhang J., Qu H.D., Qiu X.S., Chen L., Li S.J., Cao X., Bean J.C., Chen L.H., Qin X.H., Liu J.H., Bai X.C., Mei L., Gao T.M. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *J. Neurosci*. 2010. 30 (38): 12653–12663.

BDNF AND SENILE COGNITIVE DECLINE**D. G. Semenov^{a,#} and A. V. Belyakov^a**^a *I.P. Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint Petersburg, Russia*[#] *e-mail: dsem50@rambler.ru*

Age-related disorders of the ability to perceive, store and use new information are intensively studied in various animal species and in humans. Cognitive deficits in both normal and pathological aging can result from downregulation of transcription, translation, secretion, reception and downstream signaling of brain derived neurotrophic factor (BDNF), a key molecule involved in learning and memory processes, which are important cognitive components that are most vulnerable to aging. This brief review examines current evidences and concepts about the involvement of the BDNF system in the formation of the cognitive status of the adult and aging brain. It also describes some modern pharmacological and non-pharmacological approaches that stimulate BDNF expression and/or affect the corresponding signaling cascades, which have been tested in experimental models and can be used or are already used in cognitive geriatrics.

Keywords: aging, cognitive functions, BDNF, TrkB

ОЦЕНКА УПРАВЛЯЮЩИХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ 3–6 ЛЕТ: СОСТОЯНИЕ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2021 г. А. В. Курганский^{1,2,*}

¹ ФБГНУ “Институт возрастной физиологии РАО”, Москва, Россия

² Факультет психологии ИОН РАНХиГС, Москва, Россия

*e-mail: akurg@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.11.2020 г.

После доработки 19.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

На основе современных теоретических представлений об управляющих функциях (УФ) и их нейробиологических основах рассматривается развитие этих функций в восходящем онтогенезе. Анализируются поведенческие методы оценки УФ у дошкольников 3–6 лет и связь этих методов с различными теоретическими подходами. Отмечается, что среди существующих методов оценки УФ недостаточно представлены или вовсе отсутствуют методы оценки формирования и удержания целей деятельности и планов, реализующих эти цели. Обсуждаются поведенческие задачи, которые могут быть использованы для оценки целеполагания и планирования с помощью сочетания поведенческих, нейровизуализационных и электрофизиологических методов.

Ключевые слова: управляющие функции, дошкольники, цели деятельности, планы деятельности

DOI: 10.31857/S0044467721040055

Среди психических функций принято выделять группу высокоуровневых функций, обеспечивающих целесообразное поведение и мыслительную деятельность человека и получивших название “управляющие функции” (Lezak, 1995; Stuss, Alexander, 2000; Jurado, Rosselli, 2007; Miller, Wallis, 2009; Stuss, 2011; Miyake, Friedman, 2012; Diamond, 2013). Термин “управляющие функции” (УФ) происходит от английского “executive functions”. УФ известны также как “управляющий контроль” (executive control) и “когнитивный контроль” (cognitive control); реже используется термин “supervisory functions” (Stuss, Alexander, 2000).

Несмотря на обширную библиографию, посвященную УФ, среди исследователей до сих пор нет согласия в том, что же это такое — управляющие функции (см. Barkley, 2012). Так, до сих пор существуют разные точки зрения на вопрос о том, следует ли произвольное внимание считать частью УФ (Kaplan, Bergman, 2010; Diamond, 2013; Fiske, Holmboe, 2019). Еще один нерешенный вопрос: можно

ли считать, что понятие УФ сводится к понятию “интеллект”? Одни исследователи подчеркивают сходство этих понятий (Engelhardt et al., 2016) и даже утверждают, что УФ нельзя отличить от общего интеллекта (Royall, Palmer, 2014), а другие указывают на то, что не все аспекты УФ имеют отношение к общему уровню интеллекта (Friedman et al., 2006; Jurado, Rosselli, 2007).

Значительный интерес представляют исследования УФ в восходящем онтогенезе. Во-первых, такие исследования востребованы с чисто практической точки зрения: показано, например, что степень развития УФ у дошкольников является предиктором последующих школьных успехов (Bull et al., 2008; Zelazo, 2016; Cortés Pascual et al., 2019). Во-вторых, изучение индивидуальной истории становления УФ является средством исследования этих функций, позволяющим лучше понять их структуру и лежащие в их основе мозговые механизмы (это в равной степени относится и к другим функциям).

В настоящей обзорной работе мы кратко остановимся на основных методах экспериментальных исследований УФ у дошкольников от 3 до 6 лет – как раз в тот возрастной период, когда эти функции еще продолжают быстро развиваться, но уже могут быть исследованы в рамках стандартных экспериментальных парадигм, предполагающих понимание речевой инструкции и способность действовать в соответствии с ней. Мы начнем с обсуждения общих представлений о структуре, нейробиологии и становлении УФ и в свете этих представлений попытаемся оценить состояние экспериментальных исследований УФ у дошкольников 3–6 лет, а также оценить перспективные направления дальнейших исследований.

УПРАВЛЯЮЩИЕ ФУНКЦИИ И ИХ НЕЙРОБИОЛОГИЯ

Хотя все исследователи исходят из того, что УФ обеспечивают целесообразное поведение и мыслительную деятельность человека (Lezak, 1995; Miller, Wallis, 2009; Stuss, 2011; Miyake, Friedman, 2012; Diamond, 2013), за пределами этого утверждения наблюдаются разнообразные мнения о том, как определить, что есть УФ, и что конкретно следует отнести к ним.

Одной из причин отсутствия общепринятого определения УФ является различие в подходах к самой процедуре определения. Один из способов определить УФ – это указать их отличительные черты. Многие исследователи так и поступают, подчеркивая, что отличительной чертой УФ является их вовлечение в процессы построения/выбора линии поведения в условиях неопределенности и новизны, когда привычные поведенческие схемы и автоматические реакции оказываются неэффективными, недостаточными или даже полностью невозможными (Gilbert, Burgess, 2008; Miller, Wallis, 2009; Diamond, 2013). Предлагается также и радикально другой подход, а именно – рассматривать отдельно “метакогнитивные УФ” и “эмоционально-мотивационные УФ” (Ardila, 2008). К числу первых относится решение мыслительных задач (problem solving), формирование абстрактных понятий, планирование, формирование стратегий и рабочая память (working memory). Задача вторых – обеспечить координацию когнитивных процессов и эмоций. Это, в частности, означает поиск

способов удовлетворения основных побуждений в социально приемлемой форме.

В ряде случаев УФ определяют путем непосредственного перечисления компонентов УФ (конструктивный способ определения). Так, например, в работах (Anderson, 2002; Anderson, Reidy, 2012) к УФ относят четыре взаимодействующих между собой функциональных блока: (1) блок управляющего внимания (Attentional control: selective attention, self-regulation, self-monitoring, inhibition), (2) блок целеполагания (Goal setting: initiative, conceptual reasoning, planning, strategic organization), (3) блок когнитивной гибкости (Cognitive flexibility: divided attention, working memory, conceptual transfer, feedback utilization) и (4) блок обработки информации (Information processing: efficiency, fluency, speed of processing).

Еще одна причина отмеченного выше разнообразия подходов к изучению УФ связана с тем, что над этой задачей трудятся представители разных дисциплин. Неврологи и нейропсихологи опираются прежде всего на данные о локальных поражениях мозга, которые естественно использовать для выяснения функциональной анатомии – связи УФ и их компонентов с различными отделами прежде всего лобной коры (Stuss, 2011; Szczepanski, Knight, 2014). Исторически интерес к УФ возник в неврологической клинике, в которой “выпадения” различных компонентов УФ наблюдались в связи с локальными поражениями префронтальной коры. Это послужило основанием рассматривать префронтальную кору как ключевую мозговую структуру, обеспечивающую УФ (Лурия, 1969; 1973; Miller, Cohen, 2001; Wood, Grafman, 2003; Мачинская, 2015).

Исследователи, стоящие на позициях когнитивной науки, ставят своей целью выяснить информационную природу репрезентаций и характер воздействующих на эти репрезентации процессов. Исходным пунктом когнитивистских моделей УФ обычно считают концепцию центральной управляющей системы (central executive) в модели рабочей памяти А. Бэддели и Г. Хитча (Baddeley, Hitch, 1974; Baddeley, 1998; 2012). Примером этого класса моделей можно считать модель управления действиями, в которой роль УФ выполняет управляющая система внимания (supervisory attentional system – SAS) (Norman, Shallice, 1986).

Нейрофизиологи, регистрирующие активность отдельных нейронов и работающие главным образом на животных, заняты поисками нейробиологических механизмов, лежащих в основе УФ (см., например, (Tanji, Hoshi, 2008; Goodwin et al., 2012; Roy et al., 2014; Lara, Wallis, 2015)). Нейрофизиологи, использующие нейровизуализационные методы, стремятся выявить “функциональную анатомию” УФ – обнаружить отдельные мозговые структуры (Collette et al., 2006) и системы (Niendam et al., 2012) таких структур, задействованные в обеспечении УФ. Исследователи, использующие методы вычислительной нейронауки (computational neuroscience), стремятся воссоздать конкретные нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе УФ (Frank et al., 2001; Dayan, 2007; Botvinick, 2008; O'Reilly et al., 2010; Herd et al., 2013).

Множественность участвующих в исследованиях УФ научных дисциплин сказалась и на разнообразии теоретических подходов и моделей (Wood, Grafman, 2003; Chan et al., 2008). В частности, долгое время шли дебаты относительно того, лежит ли в основе УФ один общий процесс или же несколько независимых процессов (Stuss, Alexander, 2000). Ответ на этот вопрос был предложен в работе А. Мияке и соавт. (Miyake et al., 2000), которая оказала значительное влияние на последующие теоретические и экспериментальные исследования УФ. В этой работе предложена модель Единства и многообразия УФ (The Unity and Diversity Model; по поводу этой модели см. также (Friedman et al., 2006; Friedman, Miyake, 2017)), в соответствии с которой в основе УФ лежит как общий механизм, так и несводимые к нему специализированные механизмы. Эта модель, которую для краткости обозначим UD-модель, основана на анализе корреляционной структуры результатов решения сложных синтетических задач (в частности, Ханойской башни и Висконсинского теста сортировки карт) и результатов простых задач, направленных на оценку трех наиболее базовых функций: (1) переключение между задачами или ментальными установками, (2) обновление и мониторинг репрезентаций рабочей памяти и (3) торможение (подавление) непосредственных или привычных реакций. Ниже нам придется неоднократно возвращаться к этим трем базовым компонентам, и для краткости мы будем называть их “переключение”, “рабочая память” и “торможение”.

Следует отметить, что перечисленные три фактора, взятые в качестве базовых, были исходной точкой, а не результатом работы А. Мияке и соавт. (Miyake et al., 2000), в которой использовались подтверждающий (подтверждающий), а не исследовательский (поисковый) факторный анализ, а также SEM (structural equation modeling) – метод, который также имеет подтверждающую природу.

Таким образом, есть все основания рассматривать УФ не как совокупность равнозначных компонентов, а как иерархически организованную структуру. В этой иерархии базовые компоненты выполняют роль условий для осуществления более сложно организованных функций. Например, внимание можно рассматривать как общий ресурс, используемый (и истощаемый) как процессами когнитивного контроля, так и процессами саморегуляции (Kaplan, Berman, 2010; McCabe et al., 2010).

Если эмпирически подтвержденная модель иерархической структуры УФ с тремя базовыми компонентами (“торможение”, “рабочая память” и “переключение”) появилась в начале нынешнего столетия, то в концептуальном плане иерархическую природу поведения и высших психических функций подчеркивали уже давно (Бернштейн, 1947; Lashley, 1951; Лурия, 1969). В частности, на заре возникновения когнитивной науки Дж. Миллер и соавт. (Miller et al., 1960) предложили обобщенную модель целенаправленного поведения, основанную на принципе регуляции с обратной связью TOTE (test-operate-test-exit), существенно повлиявшую на дальнейшие теоретические работы (Botvinick, 2008; Duncan, 2010; Корр, 2012; Koechlin, 2014). Логическим продолжением этого подхода можно считать разрабатываемый в работах К. Фристана единый теоретический взгляд на мотивационные и управляющие процессы – теорию мотивированного контроля (Pezzulo, 2012; Pezzulo et al., 2018). Эта модель основывается на общем принципе активного статистического оценивания (active inference), в соответствии с которым мозг строит модель внешнего мира на основе восприятия сенсорной информации, порождаемой внешними событиями в мире, в том числе действиями самого организма. В соответствии с этой моделью и управление, и мотивация организованы иерархически. Управление включает сенсомоторный контроль – выбор среди текущих возможностей (“аффордансов”) – и

когнитивный контроль — временную координацию связанных с внутренними целями мыслей и/или действий. Мотивация на нижнем уровне включает висцеральные побуждения (например, прием пищи), а на более высоком — более абстрактные и долговременные цели (например, соблюдение диеты).

В иерархии управления более высокие уровни оказывают влияние на более низкие уровни, устанавливая предпочтительные или ожидаемые результаты в качестве целей, реализуемых более низкими уровнями. При этом мотивационные процессы приписывают определенную ценность каждой из целей в их иерархии и тем самым расставляют приоритеты.

Таким образом, процессы контроля и мотивации могут быть двумя сторонами одной медали и являются необходимыми аспектами активного вывода: следует решить, как достичь поставленной цели (контроль), и какие цели стоят того, чтобы их преследовать (мотивация).

УФ прочно ассоциируются с лобными долями мозга и более узко — с префронтальной корой. Еще несколько десятилетий назад термины “управляющие функции” и “лобные функции” использовались как синонимы. Накопление экспериментальных данных, особенно бурное в последние десятилетия в связи с прогрессом неинвазивных методов исследования мозговых процессов, привело к существенно более сложной картине (Мачинская, 2015; Cole et al., 2015; Pezzulo et al., 2018). В ней присутствуют сложные ансамбли различных кортикальных (теменных и височных) и субкортикальных (базальные ганглии, таламус) отделов (Tanji, Hoshi, 2008; Pezzulo et al., 2018), и существенную роль играют связи между отдельными структурами (Cole et al., 2015). Так, метаанализ большого числа экспериментальных исследований подтвердил гипотезу о том, что в основе УФ лежит высокоуровневая фронто-цингуло-париетальная сеть (Niendam et al., 2012).

Хотя до сих пор существует неясность в том, что именно отражает активность нейронов префронтальной коры (Roy et al., 2014; Lara, Wallis, 2015), исследования активности префронтальных нейронов и их популяций (Tanji, Hoshi, 2008), а также клинические данные (Tsuchida, Fellows, 2012) свидетельствуют о функциональной специализации различных зон префронтальной коры (Мачинская,

2015). В частности, в дорсолатеральной префронтальной коре наблюдается ростральный градиент характера управления (Botvinick, 2008; Vadre, D’Esposito, 2009; Dixon, 2015), в соответствии с которым чем ростральнее область коры, тем более абстрактный характер носит процесс управления, в обеспечении которого эта область принимает участие, и тем более долговременные цели реализуются через такое управление. Ростральный градиент характера управления играет существенную роль в теоретических моделях УФ, подчеркивающих иерархический принцип построения управления и его связь с процессами научения (Koechlin, 2014; Pezzulo et al., 2018). Вероятно, существует связь между отмеченным функциональным градиентом в дорсолатеральной префронтальной коре и гетерохронией созревания различных отделов префронтальной коры: ранее всего созревает премоторная, а позже всего — фронтоорбитальная кора, в том числе и кора лобного полюса — поле 10 по Бродману (Botvinick, 2008; Цехмистренко и др., 2019).

ВОЗНИКНОВЕНИЕ И РАЗВИТИЕ УФ

Обладание УФ не является прерогативой человека. Все приматы в той или иной степени демонстрируют способности, которые обычно относят к УФ. Так, все приматы обладают способностью к тормозному контролю — к подавлению непосредственных или привычных, но нерелевантных или неэффективных реакций. В частности, человекообразные обезьяны практически безошибочно решают задачу Пиаже “А-не-В” (A-not-B), а трудности при решении этой задачи возникают лишь у более далеких от человека видов приматов (Rosati, 2017). Долгое время считалось также, что способность предвидения будущих событий и обстоятельств является уникальной чертой *homo sapiens*, в то время как другие виды находятся в плену настоящего. Однако эксперименты с отсроченным подкреплением (delayed gratification) показали, что даже далекие от человека в эволюционном отношении виды приматов при решении задачи на отсроченное подкрепление способны предпочесть большую, но отсроченную награду при задержке, не превышающей 40 сек, а некоторые особи человекообразных обезьян способны ждать 10 мин ради большей награды, пренебрегая немедленной

возможностью получить меньшую (Rosati, 2017).

Предполагается, что развитие УФ у предшественников *homo sapiens* связано с изготовлением ими каменных инструментов – процесса, требующего сложных последовательностей действий (Adornetti, 2016).

Существуют данные, указывающие на непропорциональное размерам тела развитие префронтальной коры у человекообразных обезьян и особенно у человека (Smaers et al., 2017). При этом среди приматов человека отличает не только большее число нейронов, но и большая их специализация, а также более сложная структура связей префронтальной коры с другими корковыми отделами.

В ходе индивидуального развития человека первые признаки наличия УФ появляются еще в младенчестве и продолжают формироваться существенно дольше, чем у других приматов (Davidson et al., 2006; Anderson, Reidy, 2012; Cuevas, Bell, 2014; Werchan et al., 2016; Marcovitch et al., 2016). В восходящем онтогенезе развитие УФ, как и других психических функций, происходит на фоне быстрых структурных изменений головного мозга (Lenroot, Giedd, 2006; Riccomagno, Kolodkin, 2015). Ключевыми процессами здесь являются: (1) пластические перестройки в нейронных сетях, обусловленные избыточным образованием синаптических контактов, а затем их элиминацией (прунингом), (2) формирование дендритных деревьев и ветвление аксонов и (3) миелинизация.

Миелинизация начинается еще в пренатальный период и не заканчивается до достижения взрослости. В разных отделах мозга миелинизация происходит неравномерно: связи префронтальной коры с другими отделами мозга созревают длительное время и не одновременно (гетерогенно) (Lebel et al., 2008). Синаптогенез – быстрорастущая сразу после рождения плотность синапсов, достигающая максимума примерно к 2 годам – сменяется выборочным уничтожением синапсов – синаптическим прунингом. Этот процесс происходит гетерохронно в разных отделах головного мозга: так, в зрительной коре синаптическая плотность достигает максимума к четырем месяцам, а в префронтальной – не ранее достижения четырех лет (Huttenlocher, 2004; Lenroot, Giedd, 2006).

Обсуждая методологические вызовы, стоящие перед исследователями УФ в онтогене-

зе, особенно раннем, когда УФ формируются особенно бурно, Дж. Бест и П. Миллер (Best, Miller, 2010) прежде всего отмечают, что несмотря на значительное число работ, посвященное развитию УФ, цельной картины не возникло, поскольку в этих работах рассматриваются узкие возрастные диапазоны. Это связано с быстрым развитием УФ у детей. Поэтому, даже если бы был выработан общепризнанный критерий отнесения функций к числу управляющих и на его основе созданы стандартные средства тестирования УФ, все равно невозможно было бы использовать одни и те же задачи для всех возрастов: то, что для детей младшего возраста является непосильной задачей (floor effect), не составляет никакого труда для детей постарше (ceiling effect).

Нередко, чтобы избежать потолочного эффекта, исследователи используют сложные задачи, решение которых обеспечивается комбинацией нескольких компонентов управляющих функций. В этом случае возникает проблема оценки вклада каждого компонента в полученный результат. Эта проблема, известная как “task impurity”, обсуждается в (Miyake et al., 2000; Best, Miller, 2010; Miyake, Friedman, 2012).

Задачи для тестирования УФ предполагают известный уровень знаний о внешнем мире, наличие необходимых навыков (например, чтения и счета), а также известную степень развития самих тестируемых функций, которые сильно различаются у детей различного возраста. Поэтому сюжеты, стимульный материал и способы реагирования, а также общий уровень сложности в задачах на оценку компонентов УФ подбираются отдельно для каждой возрастной группы.

Следует также помнить, что сама ситуация тестирования (вне зависимости от того, что именно тестируется) является задачей, требующей участия УФ: от испытуемого требуется принять в качестве цели собственной деятельности заданную извне инструкцию, удерживать ее и строить на ее основе свою деятельность. В процессе решения тестовой задачи “удельный вес” этой неспецифической части задачи (удержание инструкции и следование ей) у младших дошкольников может оказаться существенно более высоким, чем у детей более старшего возраста.

Наконец, изучение УФ в значительной мере опирается на анализ электро- и магнитоэнцефалограммы (ЭЭГ и МЭГ), а также ме-

тодов нейрокартирования — позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), функциональной ядерной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и функциональной ближней инфракрасной спектроскопии (фБИКС — fNIRS). Специфические требования части этих методов (например, сохранение неподвижности) невыполнимы или трудновыполнимы, если они предъявляются маленьким детям (Fiske, Holmboe, 2019). Соответственно, не только тестовые задачи, но и методы оценки мозговой активности в процессе их решения оказываются разными для разных возрастных групп испытуемых.

Все перечисленные выше проблемы делают сопоставление данных, полученных для испытуемых разных возрастных групп, достаточно непростой задачей.

Большинство работ, в которых делается попытка представить общую картину развития УФ, прослеживают траектории развития основных компонентов УФ, т.е. “торможения”, “рабочей памяти” и “переключения”.

Поведенческие (Davidson et al., 2006; Best, Miller, 2010; Ackerman, Friedman-Krauss, 2017) и нейрофизиологические (Rubia, 2013; Fiske, Holmboe, 2019) исследования показывают улучшение с возрастом всех трех компонентов УФ, хотя траектории их развития неодинаковы. Быстрое улучшение эффективности торможения в раннем дошкольном возрасте сменяется более медленным улучшением у подростков (Best, Miller, 2010). Траектория развития рабочей памяти (РП) иная. Решение сложных задач на РП, т.е. задач, требующих более сложной обработки и преобразования информации в РП, постепенно становится все более эффективным по крайней мере до подросткового возраста. Как и в случае торможения, паттерн мозговой активации из генерализованного становится более избирательным и сводится преимущественно к активации фронто-париетальной сети, что характерно для взрослых. Однако в отличие от траектории развития торможения, испытываемого существенные улучшения в дошкольном возрасте, за которыми следуют более скромные, линейные улучшения в подростковом возрасте, большинство данных свидетельствует о том, что траектория развития РП линейна от дошкольного до старшего подросткового возраста (Best, Miller, 2010).

Способность успешно переключаться между задачами развивается вплоть до под-

росткового возраста. Дети дошкольного возраста могут переключаться между простыми задачами, а по мере взросления начинают справляться с переключениями между все более сложными задачами (Davidson et al., 2006; Best, Miller, 2010). В силу вовлечения в процесс переключения множественных когнитивных процессов, зрелая способность к переключению обеспечивается, скорее всего, взаимодействием различных областей префронтальной коры.

Следует отметить, что не существует единого мнения относительно того, какова структура УФ в различные периоды развития ребенка. Хотя большинство исследователей используют три рассмотренные выше компонента УФ (“торможение”, “рабочая память” и “переключение”), используется также и четырехкомпонентное (“управляющее внимание”, “целеполагание”, “когнитивная гибкость”, “обработка информации”) описание УФ (Anderson, 2002; Anderson, Reidy, 2012). Кроме того, для разных возрастных периодов может быть характерна различная структура УФ. Так, по данным (Xu et al., 2020) в группах детей 7–9 и 11–12 лет однофакторная модель лучше описывает данные, чем трехкомпонентная модель, справедливая для более взрослых подростков и взрослых. Отметим также, что использование различных описаний структуры УФ приводит к тому, что в поведенческих исследованиях используются разные наборы задач.

При изучении УФ огромную роль играют различные методы нейровизуализации, позволяющие получить информацию об активации/деактивации различных структур мозга, о морфологических и функциональных связях между этими структурами и о причинно-следственной связи между поведенческими проявлениями и измеренными нейрофизиологическими показателями. В силу крайней ограниченности методик в онтогенетических исследованиях УФ, особенно если речь идет о младенчестве, эти методы играют исключительно важную роль.

Многочисленные экспериментальные данные, полученные с помощью фМРТ, показывают (Rubia, 2013), что в восходящем онтогенезе происходит прогрессивное усиление функциональной активации в релевантных решаемым задачам латеральных и медиальных отделах префронтальной коры, стриатуме (полосатом теле базальных ганглиев) и темменно-височных областях коры, которые

опосредуют управляющие функции мозга. Это усиление сопровождается также ростом силы функциональных связей (при решении соответствующих задач) в пределах лобно-стриарных и лобно-теменно-височных сетей. Напротив, убывание степени связности (отрицательные корреляции с возрастом) наблюдается в ранее развивающихся постцентральных и лимбических областях. Такая разнонаправленная возрастная динамика функциональных связей свидетельствует об относительном уменьшении роли обрабатывающих сенсорную информацию систем постцентральных областей, работающих по принципу “снизу вверх” и возрастающей роли работающих по принципу “сверху вниз” систем, в которых ключевую роль играет префронтальная кора и ее связи с другими корковыми и подкорковыми структурами. Изучение нейронных сетей покоя (resting state networks – RSN) также демонстрирует возрастные изменения. В частности, оно показывает, что по мере развития формируются все более сильные дальние связи (например, лобно-теменные и лобно-мозжечковые).

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ УФ У ДОШКОЛЬНИКОВ

В отечественной литературе преобладают работы, в которых УФ у детей исследуются и оцениваются главным образом в рамках нейропсихологического подхода (Ахутина и др., 2016). Для этого используются задачи, направленные на оценку функций III блока по А.Р. Лурии (Лурия, 1973). Задачи, направленные на оценку программирования и контроля произвольных действий, включают: реакцию выбора, таблицы Шульте, счет, решение задач, ассоциативные ряды, “пятый лишний”, раскладывание серии картинок, а также задачи, направленные на оценку серийной организации движений и действий: динамический праксис, реципрокная координация, графическая проба, выполнение ритмов по инструкции, завершение предложений, рассказ по серии картинок (см., например, табл. 2 в работе (Горина, Ахутина, 2011)). Отметим, что нижняя возрастная граница в таких исследованиях составляет 5 лет. В то же время в мире накоплен опыт работы с детьми моложе 5 лет и предложен ряд задач, доступных детям 3 лет и даже раньше (Espy et al., 2001; Davidson et al., 2006; Garon et al., 2008).

Для оценки УФ у дошкольников используются разнообразные задачи, и это разнообра-

зие связано с различием в подходах к оценке УФ, в том числе с различием теоретических представлений о роли и структуре УФ.

Один из подходов – исторически наиболее ранний – это использование сложных синтетических задач, таких как “Ханойская башня” ТОН (Tower of Hanoi) или “Висконсинский тест сортировки карт” WSCS (Wisconsin Card Sorting Task). Вариант задачи WSCS для маленьких детей – это задача The Dimensional Change Card Sort (DCCS) (Zelazo, 2006), которую можно назвать задачей “изменение признака сортировки карточек”.

В задаче ТОН даны три стержня, на одном из которых собрана пирамидка из надетых на этот стержень уменьшающихся в диаметре колец (самое большое кольцо лежит в основании пирамидки). Требуется пересобрать эту пирамидку на одном из свободных стержней, перенося по одному кольцу и используя третий, свободный стержень как вспомогательный. При этом нельзя класть большее кольцо на меньшее.

Задача WSCS состоит в сортировке карточек по одному из нескольких признаков (цвет, форма, размер). При этом тестируемый не знает, по какому именно признаку следует сортировать карточки, и должен выяснить это на основе обратной связи: на каждом шаге испытуемому говорят, правильно ли было выбрано основание для сортировки. Время от времени экспериментатор изменяет критерий сортировки, о чем тестируемый узнает только посредством обратной связи. Отметим, что задача DCCS, в которой дети должны отсортировать серию тестовых карточек по заранее известному основанию (подробнее эта задача описана ниже), не является синтетической и фактически является задачей на переключение.

Еще одним примером сложной задачи является задача “голова-носки-колени-локти” (Head-Toes-Knees-Shoulders task – HTKS) (McClelland et al., 2014). В этой задаче детей просят делать противоположное тому, что говорит экспериментатор. Экспериментатор предлагает детям прикоснуться к своей голове (или пальцам ног), но вместо того, чтобы следовать команде, дети должны сделать обратное и коснуться пальцев ног. После завершения задания “голова/пальцы ног” дети выполняют расширенное испытание, в которое добавляются команды “колени и плечи”.

Иной подход — более новый по историческим меркам — состоит в использовании наиболее простых по своей функциональной структуре задач, т.е. задач, задействующих преимущественно один базовый компонент УФ. Какие именно это будут задачи — зависит от того, используется ли трехкомпонентная модель (Miyake et al., 2000) или модель с четырьмя блоками (произвольное внимание, когнитивная гибкость, целеполагание и обработка информации) и большим числом более элементарных компонентов (Anderson, 2002; Anderson, Reidy, 2012; Ackerman, Friedman-Krauss, 2017).

В обзорной работе (Garon et al., 2008, табл. 3) приведен репрезентативный список задач, направленных на оценку трех компонентов УФ. Для каждого из них в таблице собраны простые и сложные задачи. Ниже мы перечислим те задачи, которые рекомендованы для детей начиная с 3 лет.

Простые задачи на РП

Здесь требуется только удержание информации. Типичными задачами являются:

Digit/word Span (объем памяти на цифры/слова). Ребенка просят запомнить и повторить список цифр или слов. Измеряемый показатель — наиболее длинная правильно воспроизведенная последовательность.

Corsi block span (объем памяти на последовательность положений в пространстве). Экспериментатор указывает пальцем на некоторые из девяти деревянных кубиков в определенной последовательности; ребенка просят повторить эту последовательность. Задача начинается с двух кубиков, и их число постепенно увеличивается до девяти. Измеряемый показатель — длина наиболее длинной правильно повторенной последовательности.

Сложные задачи на РП

Задачи этого вида подразумевают не только удержание, но и обновление и преобразование информации. Типичные задачи таковы:

Self-ordered pointing (объем памяти на последовательность объектов при свободном выборе порядка воспроизведения). Ребенку показывают листок с двумя картинками и просят выбрать одну из них. Затем на другом листке показывают эти же две картинки в другом порядке и просят ребенка выбрать ту, которую он еще не выбирал. Число картинок на листе

увеличивают (3, 4, ...) до тех пор, пока ребенок не сделает двух ошибок подряд. Измеряемый показатель — наибольшее число картинок, при которых ребенок еще не делает ошибок.

Backward digit span (объем памяти на цифры при воспроизведении их списка в обратном порядке). Ребенка просят запомнить и повторить в обратном порядке список цифр. Измеряемый показатель — длина наиболее длинной правильно повторенной последовательности.

Backward Corsi span (объем памяти на последовательность положений в пространстве при воспроизведении ее в обратном порядке). Экспериментатор указывает пальцем на некоторые из девяти деревянных кубиков в определенной последовательности; ребенка просят повторить эту последовательность в обратном порядке. Задача начинается с двух кубиков и их число постепенно увеличивается до девяти. Измеряемый показатель — длина наиболее длинной правильно повторенной последовательности.

Простое торможение ответа

Типичная задача — это *Delay of gratification: choice (выбор большего, но отсроченного вознаграждения)*. Ребенок выбирает между большим отложенным вознаграждением и меньшим немедленным вознаграждением. Измеряемый показатель — число выборов отсроченного вознаграждения.

Сложное торможение ответа

В задачах этого вида требуется удерживать правило, формировать ответ в соответствии с этим правилом и уметь подавлять доминирующий ответ. Ниже приведены несколько задач этого типа:

Bear and dragon (конфликтная проба “медведь и дракон”). Ребенок должен делать то, что просит медведь, и не делать то, что просит дракон. Измеряемый показатель — число проб, в которых ребенок не двигается в ответ на просьбу дракона.

Grass—snow (конфликтная проба “трава—снег”). Ребенок должен указывать на белый цвет, когда экспериментатор говорит “трава”, и на зеленый цвет, когда экспериментатор говорит “снег”. Измеряемый показатель — число правильных ответов.

Day—night (конфликтная проба “день—ночь”). Ребенок должен реагировать словом

“ночь” на изображение солнца и словом “день” на изображение луны. Измеряемый показатель – число правильных ответов.

Less is more (конфликтная проба “меньшее – это большее”). Ребенку показывают две тарелки с конфетами, причем на одной из них конфет больше, чем на другой. Ребенка просят указать, какую тарелку он хочет получить, но получает он не ту, на которую он указал. Измеряемый показатель – число выборов тарелки с меньшим числом конфет.

Hand game (конфликтная проба “кулак–палец”). После повторения жестов за экспериментатором в течение шести правильных проб (экспериментатор показывает кулак или указательный палец), ребенка просят отвечать кулаком на палец и пальцем на кулак. Измеряемый показатель – число правильных проб.

Переключение ответа

Здесь имеется в виду формирование произвольного правила, связывающего стимул и реакцию в первой фазе задачи и переход к новому правилу во второй ее фазе. В этот раздел входят задачи Spatial reversal, Object reversal task, A-not-B, Multilocation search, которые доступны детям с двух лет, а A-not-B – с шести месяцев. Здесь мы не будем останавливаться на этих задачах.

Переключение внимания

Переключение внимания аналогично переключению ответа, за исключением того, что в первой фазе задачи требуется фокусировка внимания на одном признаке стимулов (цвет), а во второй фазе внимание переключается на другой признак (форма). Ниже приведены две задачи этого типа:

DCCS (сортировка карточек после смены признака). Ребенку показывают карточки с цветными фигурами, которые можно сортировать по цвету или форме. Ребенок должен отсортировать по одному признаку, а затем перейти к сортировке по другому признаку. Измеряемый показатель – число правильных ответов после переключения на второй признак.

Teddy bear task (проба “плюшевый мишка”). Задача аналогична DCCS, за исключением того, что ребенку не сообщают правило, и он должен сам узнать его из обратной связи (ему сообщают, правильно ли он осуществил оче-

реднюю сортировку). В фазе после переключения правило меняется. Измеряемый показатель – число правильных ответов в 20 пробах.

При исследовании УФ у дошкольников все более существенную роль играют компьютерные методики. Так, например, разработана и используется батарея компьютеризированных тестов, в которую включены синтетические тесты, направленные на оценку УФ: “Точки”, двухцветные таблицы Шульте–Горбова, “Корректирующая проба”, “Руки–ноги–голова” (Ахутина и др., 2017).

Доступна для скачивания и установки на планшете батарея ЕУТ (<http://www.eytoolbox.com.au/>). В нее входят представленные в игровой форме задачи на оценку зрительно-пространственной (“Mr. Ant” task) и фонологической (“Not this” task) РП, оценку “торможения” (go/no-go task) и оценку “переключения” (DCCS task (Zelazo, 2006)). Входящие в нее тесты были апробированы на большой популяции дошкольников (1700 детей) в работе (Howard, Melhuish, 2017). По данным работы (Berg et al., 2020), детям (5–8 лет) нравится проходить процедуру оценки УФ в игровой форме на iPad, что повышает надежность диагностической процедуры, и, кроме того, результаты тестирования обладают прогностической силой в отношении школьных успехов: например, оценка рабочей памяти в батарее ЕУТ показала значительную положительную корреляцию с несколькими типами оценок (например, по английскому языку и математике) у учащихся начальной школы.

Непосредственное отношение к оценке УФ у дошкольников имеют также разрабатываемые в рамках теории (Theory of Constructive Operators, ТСО) методики оценки объема ментального внимания (Arsalidou et al., 2019). В частности, используются два варианта задачи на соответствие цветов: “Игра с шариками” и “Игра с клоунами”. В этой задаче ребенку последовательно на короткое время предъявляют картинки нескольких разноцветных шариков или клоунов в разноцветных костюмах. Требуется сравнить текущую картинку с предыдущей и решить, совпадают ли цвета (шариков или костюмов клоуна) в этих двух картинках, при этом расположение цветов в пространстве не играет роли. Дополнительно требуется игнорировать зеленый и синий цвета, обращая внимание только на другие цвета. Обе игры реализованы в виде компьютерных методик, в том числе в online-

варианте, работающем в браузере (<https://social.hse.ru/neuropsy/cognitivegames>).

Отметим, что с точки зрения трехкомпонентной UD-модели задача на соответствие цветов является синтетической, поскольку она оценивает одновременно объем рабочей памяти и способность к торможению, а также существенно опирается на зрительный поиск.

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Представленные в литературе экспериментальные исследования УФ в значительной мере посвящены трем базовым компонентам: “торможению”, “рабочей памяти” и “переключению”. В особенности это относится не к фундаментальным исследованиям УФ как таковым, а к исследованиям более прикладного характера и, в частности, к исследованиям, посвященным возрастным изменениям УФ. В связи с подобным ограничением фокуса исследовательского внимания при изучении возрастных изменений УФ возникает ряд проблем, которые удобно обсудить на примере компонента “торможение”.

Хотя “торможение” называют одним из трех базовых компонентов УФ, оно отнюдь не элементарно (Diamond, 2013; Tiego et al., 2018). Различают, как минимум, два вида “торможения” (Tiego et al., 2018). Первый вид торможения – это торможение двигательной реакции (*response inhibition*). Способность к такому торможению (и его эффективность) обычно оценивают с помощью таких задач как “стоп-сигнал” (*stop signal task*), “иди-стой” (*go/no-go task*) и “антисаккады” (*antisaccade task*). Все эти задачи требуют от исполнителей подавления заданной двигательной реакции при предъявлении определенного сигнала. Этот вид торможения называют также поведенческим торможением (*behavioral inhibition*), двигательным торможением (*motor inhibition*), подавлением доминантной реакции (*prepotent response inhibition*). Второй вид торможения – это торможение, связанное с вниманием или, иначе, тормозный контроль внимания (*attentional inhibition; inhibitory control of attention*). Такое торможение относится к способности противостоять стимулам-помехам (дистракторам). Экспериментально его исследуют, например, с помощью парадигмы *same-different*, в которой от испытуемого требуется указать, являются ли сравниваемые стимулы одинаковыми, игнорируя

при этом иррелевантные отвлекающие стимулы. Связанное с вниманием торможение называют также подавлением или контролем интерференции (*interference control, interference suppression*).

Торможение понимается и более широко (Diamond, 2013). В этом случае, помимо тормозного контроля внимания в вышеуказанном смысле (подавление перцептивных стимулов-дистракторов), рассматриваются еще дополнительные проявления торможения. Одно из таких проявлений – подавление доминантных ментальных представлений (посторонних или нежелательных мыслей и воспоминаний). Эта способность обозначается термином “когнитивное торможение” (*cognitive inhibition*). Еще одно проявление тормозного контроля – это самоконтроль, т.е. контроль над своим поведением и своими эмоциями. Самоконтроль заключается в том, чтобы противостоять искушениям и не действовать импульсивно. В частности, к самоконтролю относится и дисциплина, позволяющая продолжать работать, несмотря на отвлекающие факторы и на соблазн сделать что-нибудь интересное или просто хорошо провести время.

Рассмотренная выше функциональная структура “торможения” указывает на одну из проблем, возникающих при экспериментальном исследовании УФ. Эта проблема связана с тем, как справедливо отмечено в работе (Miyake et al., 2000), что по своей природе УФ не могут проявлять себя непосредственно, а проявляют себя только через воздействие на какие-либо иные процессы, которыми они управляют (восприятие, движение, эмоции и проч.). Это, в свою очередь, приводит к тому, что изучаемый компонент УФ оказывается зависимым от того, каким именно процессом он управляет. Так, по данным (Tiego et al., 2018) торможение двигательной реакции и тормозный контроль внимания являются двумя отдельными, эмпирически независимыми функциональными компонентами, умеренная корреляция между которыми возникает в силу того, что каждый из них зависит от объема РП. Разные компоненты тормозного контроля оцениваются с помощью разных экспериментальных парадигм, и за ними могут стоять разные механизмы, опирающиеся на специфические для них мозговые системы (Aron, 2011; Meyer, Vucci, 2016; Tiego et al., 2018). Даже при ис-

пользовании относительно простой стандартной задачи возникают аналогичные трудности. Например, в задаче Струпа, традиционно используемой для оценки тормозного контроля внимания, отражающий эффективность торможения струп-эффект может происходить на разных этапах каскада управляющих процессов от сенсорного входа до подготовки моторного ответа (Vanich, 2019).

Наконец, с косвенным характером УФ связана еще одна проблема: показатели, характеризующие успешность решения задачи, разработанной для оценки УФ, могут отражать не сами УФ, а те процессы, которыми УФ управляют. Так, если ребенок не способен затормозить доминирующий ответ (моторный, речевой), то это может происходить, например, потому что удерживаемое в РП правило о том, что нужно тормозить определенное действие, вышло из фокуса неперцептивного внимания, направленного на информацию в РП (Oberauer, 2013; 2019).

Обратимся вновь к определению “торможения”, данному в работе (Diamond, 2013). В ней А. Даймонд отмечает, что тормозный контроль включает в себя способность контролировать свое внимание, поведение, мысли и эмоции. Эта способность требуется для того, чтобы преодолеть сильную внутреннюю предрасположенность или внешний соблазн и вместо этого осуществлять то, что более уместно или необходимо.

Из этого определения непосредственно следует, что тормозный контроль осуществляется с определенной целью — чтобы “осуществлять то, что более уместно или необходимо”. Он осуществляется в соответствии с текущей целью в контексте плана, ведущего к этой цели, и непосредственно в процессе деятельности, реализующей этот план. Сам акт торможения внутреннего побуждения или спровоцированного внешними обстоятельствами рутинного ответа опирается на оценку этого побуждения или ответа как иррелевантного. Отметим, что привычный ответ (*habitual response*) вовсе не обязательно противоречит протеканию целесообразного действия: в зависимости от контекста он может быть нейтральным и полезным, как и неадекватным. Следовательно, торможению предшествует основанное на анализе контекста решение о нежелательности некоторого побуждения. Можно сказать, что акт торможения

представляет собой решение об отказе от неадекватной плану реакции и выбор в пользу соответствующего плану действия.

Таким образом, торможение оказывается связанным с целеполаганием, планированием, научением и принятием решения. В соответствии с современными теоретическими представлениями решение принимается на основе баланса выгод и затрат. При этом сам процесс решения — это ресурсоемкий процесс, который должен учитываться в этом балансе на стороне затрат (Dayan, 2014; Boureau et al., 2015). Привычка считать неспособность подавить импульсивную реакцию чем-то иррациональным, неким отклонением от нормы, проистекает из рассмотрения процесса принятия решения только со стороны выгод при игнорировании затрат (Dayan, 2014). Между тем, принятие решения на основе баланса выгод и затрат предполагает выяснение того, стоят ли выгоды от процесса принятия правильного решения связанных с ним затрат ресурсов. Иначе говоря, иной раз правильное действие может стоить дороже, чем ошибка, вызванная неадекватным действием.

Применительно к оценке функции торможения в восходящем онтогенезе сказанное выше означает, что наблюдаемая в эксперименте неспособность ребенка подавить “нежелательную реакцию” может быть результатом: (1) отсутствия репрезентации “желательной реакции”, иначе говоря, неразвитостью функции планирования действий; (2) слишком большой ценой осуществления контроля, в результате чего осуществляется привычная, хоть и не эффективная реакция, (3) потерей репрезентации цели (окончательной или временной — отвлечение внимания). Неспособность к торможению может быть вызвана и сочетанным влиянием указанных факторов, причем дополнительная сложность заключается в том, что относительный вклад каждого из факторов может значительно изменяться на разных этапах развития ребенка. Все это требует разработки системы экспериментальных парадигм, которая выходила бы за пределы UD-модели УФ (Miyake et al., 2000; 2017 Friedman, Miyake, 2017).

Совершенно недостаточно исследованы процессы постановки цели (целеполагание) и функция планирования действий. Так, в работе (Anderson, Reidy, 2012) для исследования целого функционального блока “целеполагание” (*goal setting*), куда входит планиро-

вание, использовались фактически всего две задачи: “Ханойская башня” (а также варианты “Лондонской башни”) и сортировка объектов по одиночным или сопряженным признакам. При решении сложных задач такого рода возникает проблема, связанная с существованием множественных стратегий решения, что приводит как к низкой воспроизводимости результатов при повторном тестировании, так и к низким корреляциям с другими задачами.

Вообще, планированию действий посвящены лишь немногие работы (Hudson et al., 1995; Jurado, Rosselli, 2007; Anderson, Reidy, 2012; Herd et al., 2013; Miyata et al., 2014). Соответственно, не разработаны экспериментальные парадигмы, пригодные для систематического изучения планирования действий. Между тем, если исходить из определения УФ как функций, лежащих в основе целесобразного поведения, то становится ясным, насколько принципиальна эта функция в структуре УФ. Фактически это стало ясно уже в середине прошлого столетия, на заре возникновения когнитивной науки, когда Дж. Миллер, Е. Галантер и К. Прибрам предложили рассматривать принцип ТОТЕ (test-operate-test-exit) в качестве элемента психического процесса вместо принципа “стимул-реакция” (Miller et al., 1960) (см. также (Корр, 2012)).

Планирование — это сложный процесс, означающий поиск и выстраивание такой цепочки (и/или параллельного потока) действий, которая приводит к реализации цели. Этот процесс имеет иерархическую структуру. Цель мы формулируем в абстрактном виде: например, мы хотим сходить в кино, приготовить еду или посетить музей. Процесс планирования (когнитивного или управляющего) переводит все это в цепочку/параллельный поток менее абстрактных, т.е. более конкретных действий. В свою очередь, эти действия заменяются агрегациями еще более конкретных действий и так далее, вплоть до конкретных движений (это могут быть ходьба, отпирание двери ключом, чтение (движение глаз) записки, наставление (движения артикуляторных органов) ребенку, которого вы оставляете дома) — и так далее вплоть до финальной стадии *моторного планирования*.

Нетрудно видеть, что классическая синтетическая задача для оценивания способности к когнитивному планированию — “Ханой-

ская (Лондонская) башня” — характеризуется тем, что элементы-предметы здесь заданы (колечки и штыри), и заданы также элементы-действия — перекалывание колец при таких-то ограничениях. Эти элементы заданы инструкцией и свойствами пирамидки, известными с младенчества. Между тем в реальной жизни планирование редко протекает в столь стерильной обстановке; обычно оно происходит в ситуации большей или меньшей неопределенности, в которой требуется (1) поиск адекватных составляющих плана — релевантных предметов (материалов) и соответствующих действий, а также (2) выстраивание правильной последовательности найденных действий, порядок которых может оказаться критичным (неперестановочные, некоммутативные действия). Таким образом, способность планировать действия опирается на наличие достаточно полной и адекватной модели внешнего мира, в которую включены сведения о функции предметов, а также представления (не обязательно осознаваемые и вербализуемые) о физической причинности (о причинно-следственных отношениях), в частности об отношении “инструмент-материал”. Эта картина мира должна содержать сведения о перестановочности (коммутативность/некоммутативность) действий.

В тех немногих работах, где исследуется планирование, речь идет об организации последовательности действий (Herd et al., 2013). Организация последовательностей (sequencing) — это, безусловно, важный аспект планирования, но отнюдь не единственный. Не менее важна координация двух или нескольких параллельно протекающих процессов. Этот аспект учитывается и разработан при изучении моторного планирования (motor planning) в ситуациях координации движений разных эффекторов или сенсомоторной координации, но не применительно к когнитивному планированию (cognitive planning), которое является одним из компонентов УФ. Исключением является Cooking Task — задача на приготовление еды (Craik, Bialystok, 2006). Эта задача разработана и предлагается взрослым испытуемым; детского ее варианта не существует. В этой задаче испытуемые должны начать и завершить приготовление пяти блюд (требующих разного времени) с таким расчетом, чтобы они оказались готовы к одному и тому же времени. Параллельно испытуемые

должны были выполнять дополнительную задачу (concurrent task) — сервировать стол.

Все сказанное по поводу оценки функции планирования ставит на повестку дня разработку соответствующих экспериментальных парадигм, адаптированных к дошкольному возрасту, начиная с дошкольников 3 лет.

Следует учесть, что и целеполагание, и планирование являются частично или полностью скрытой и непосредственно не наблюдаемой умственной активностью. Для исследования такой активности важно сочетать поведенческие оценки действий, в которых реализуется план (именно характер самой реализации, а не только ее результат), с нейрофизиологическими (ЭЭГ/МЭГ/NIRS/фМРТ) методами исследования мозговой активности. При этом не всякая задача подходит для электрофизиологического исследования, в котором необходимо минимизировать движения глаз, головы и мимических мышц.

В этом отношении источником новых экспериментальных данных при изучении связанных с развитием изменений мозговых механизмов УФ у дошкольников может быть функциональная спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне (functional near-infrared spectroscopy). По сравнению с фМРТ этот метод нейровизуализации позволяет существенно легче работать с маленькими детьми, особенно с младенцами (не надо лежать в капсуле сканера и не требуется неподвижности), его пространственное разрешение существенно выше, чем у электроэнцефалографии, и он менее подвержен влиянию связанных с движениями артефактов (Fiske, Holmboe, 2019).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования формирования управляющих функций в восходящем онтогенезе, особенно в его ранний период, позволяет не только глубже понять структуру этих функций, но и представляет значительный практический интерес, поскольку степень развития этих функций у дошкольников является предиктором последующих школьных успехов.

Проведение экспериментальных исследований УФ, а также разработка методов их оценки УФ у дошкольников, сталкиваются с рядом трудностей, одна из которых состоит в отсутствии общепринятого определения УФ и связанных с этим обстоятельством множе-

ственности подходов к экспериментальному исследованию этих функций и соответствующим трудностям при сопоставлении полученных результатов.

Способ обойти эту трудность был найден в использовании в качестве теоретической основы UD-модели УФ, в соответствии с которой в основе УФ лежат три базовых функциональных компонента: “торможение”, “переключение” и “рабочая память”. В рамках именно этой модели выполняется большинство экспериментальных исследований УФ, в том числе и исследования формирования УФ у дошкольников 3–6 лет.

Однако подобная сосредоточенность на базовых функциональных компонентах УФ (при всех достоинствах такого подхода) привела к тому, что другие аспекты УФ изучены с гораздо меньшей полнотой. В частности, это относится к исследованию формирования способности к планированию действий, хотя именно планирование действий лежит в основе целесообразной деятельности, обеспечить которую и призваны УФ.

Перспективным подходом к изучению планирования действий у дошкольников, помимо синтетических тестов вроде “Ханойской башни”, может оказаться исследование отдельных аспектов планирования. Этими аспектами являются выбор релевантных цели действия предметов и способов воздействия на них и понимание различных существенных отношений: причинно-следственных, отношений “инструмент–материал/объект”, понимание неперестановочности (некоммутативности) действий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахутина Т.В., Корнеев А.А., Матвеева Е.Ю. Развитие функций программирования и контроля у детей 7–9 лет. Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2016. (1): 42–63.
- Ахутина Т.В., Корнеев А.А., Матвеева Е.Ю., Кремлев А.Е., Гусев А.Н. Компьютерная батарея нейропсихологического обследования детей 6–9 лет “Ахутина-2017”. 2017. <http://www.psy.msu.ru/about/lab/neuropsych/akhutina-2017.html>
- Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз. 1947, 256 с.
- Горина Е.Ю., Ахутина Т.В. Оценка функций программирования и контроля у первоклассников: нейропсихологическое обследование,

- анализ ошибок на письме, опросник brief. *Культурно-историческая психология*. 2011. 7 (3): 105–113.
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Изд-во МГУ, 1969. 504 с.
- Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973. 374 с.
- Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2015. 65 (1): 33–60.
- Цехмистренко Т.А., Васильева В.А., Обухов Д.К., Шумейко Н.С. Строение и развитие коры большого мозга. М.: Издательство “Спутник+”, 2019. 538 с.
- Ackerman D.J., Friedman-Krauss A.H. Preschoolers’ executive function: Importance, contributors, research needs and assessment options. *ETS Research Report Series*. 2017. 2017 (1): 1–24.
- Adornetti I. On the phylogenesis of executive functions and their connection with language evolution. *Front Psychol*. 2016. 7: 1426.
- Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol*. 2002. 8 (2): 71–82.
- Anderson P.J., Reidy N. Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychol Rev*. 2012. 22 (4): 345–360.
- Ardila A. On the evolutionary origins of executive functions. *Brain Cogn*. 2008. 68 (1): 92–99.
- Aron A.R. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry*. 2011. 69 (12): e55–68.
- Arsalidou M., Pascual-Leone J., Johnson J.M., Kotova T. The constructive operators of the working mind: A developmental account of mental-attentional capacity. *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2019. 6 (2): 44–70.
- Baddeley A. The central executive: a concept and some misconceptions. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998. 4 (5): 523–526.
- Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012. 63: 1–29.
- Baddeley A.D., Hitch G. Working memory. In: Bower G.A., editor. *The psychology of learning and motivation* (vol. 8, pp. 47–89) New York, NY, USA: Academic Press; 1974. pp. 47–89.
- Badre D., D’Esposito M. Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical?. *Nat Rev Neurosci*. 2009. 10 (9): 659–669.
- Banich M.T. The Stroop Effect Occurs at multiple points along a cascade of control: Evidence From Cognitive Neuroscience Approaches. *Front Psychol*. 2019. 10: 2164.
- Barkley R.A. *Executive Functions: What they are, how they work, and why they evolved*. Guilford Publications, 2012. 244 p.
- Berg V., Rogers S.L., McMahon M., Garrett M., Manley D. A novel approach to measure executive functions in students: An evaluation of two child-friendly apps. *Front Psychol*. 2020. 11: 1702.
- Best J.R., Miller P.H. A developmental perspective on executive function. *Child Dev*. 2010. 81 (6): 1641–1660.
- Botvinick M.M. Hierarchical models of behavior and prefrontal function. *Trends Cogn Sci*. 2008. 12 (5): 201–208.
- Boureau Y.L., Sokol-Hessner P., Daw N.D. Deciding how to decide: Self-control and meta-decision making. *Trends Cogn Sci*. 2015. 19 (11): 700–710.
- Bull R., Espy K.A., Wiebe S.A. Short-term memory, working memory, and executive functioning in preschoolers: longitudinal predictors of mathematical achievement at age 7 years. *Dev Neuropsychol*. 2008. 33 (3): 205–228.
- Chan R.C., Shum D., Toulopoulou T., Chen E.Y. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008. 23 (2): 201–216.
- Cole M.W., Ito T., Braver T.S. Lateral prefrontal cortex contributes to fluid intelligence through multinet-work connectivity. *Brain Connect*. 2015. 5 (8): 497–504.
- Collette F., Hogge M., Salmon E., Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*. 2006. 139 (1): 209–221.
- Cortés Pascual A., Moyano Muñoz N., Quílez Robres A. The relationship between executive functions and academic performance in primary education: Review and meta-analysis. *Front Psychol*. 2019. 10: 1582.
- Craik F.I., Bialystok E. Planning and task management in older adults: cooking breakfast. *Mem Cognit*. 2006. 34 (6): 1236–1249.
- Cuevas K., Bell M.A. Infant attention and early childhood executive function. *Child Dev*. 2014. 85 (2): 397–404.
- Davidson M.C., Amso D., Anderson L.C., Diamond A. Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*. 2006. 44 (11): 2037–2078.
- Dayan P. Bilinearity, rules, and prefrontal cortex. *Front Comput Neurosci*. 2007. 1: 1.
- Dayan P. Rationalizable irrationalities of choice. *Top Cogn Sci*. 2014. 6 (2): 204–228.
- Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013. 64: 135–168.

- Dixon M.L.* Cognitive control, emotional value, and the lateral prefrontal cortex. *Front Psychol.* 2015. 6: 758.
- Duncan J.* The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends Cogn Sci.* 2010. 14 (4): 172–179.
- Engelhardt L.E., Mann F.D., Briley D.A., Church J.A., Harden K.P., Tucker-Drob E.M.* Strong genetic overlap between executive functions and intelligence. *J Exp Psychol Gen.* 2016. 145 (9): 1141–1159.
- Espy K.A., Kaufmann P.M., Glisky M.L.* New procedures to assess executive functions in preschool children. *Clin Neuropsychol.* 2001. 15 (1): 46–58.
- Fiske A., Holmboe K.* Neural substrates of early executive function development. *Dev Rev.* 2019. 52: 42–62.
- Frank M.J., Loughry B., O'Reilly R.C.* Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2001. 1 (2): 137–160.
- Friedman N.P., Miyake A., Corley R.P., Young S.E., Defries J.C., Hewitt J.K.* Not all executive functions are related to intelligence. *Psychol Sci.* 2006. 17 (2): 172–179.
- Friedman N.P., Miyake A.* Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex.* 2017. 86: 186–204.
- Garon N., Bryson S.E., Smith I.M.* Executive function in preschoolers: a review using an integrative framework. *Psychol Bull.* 2008. 134 (1): 31–60.
- Gilbert S.J., Burgess P.W.* Executive function. *Curr Biol.* 2008. 18 (3): R110–R114.
- Goodwin S.J., Blackman R.K., Sakellaridi S., Chafee M.V.* Executive control over cognition: stronger and earlier rule-based modulation of spatial category signals in prefrontal cortex relative to parietal cortex. *J Neurosci.* 2012. 32 (10): 3499–3515.
- Herd S.A., Krueger K.A., Kriete T.E., Huang T.R., Hazy T.E., O'Reilly R.C.* Strategic cognitive sequencing: a computational cognitive neuroscience approach. *Comput Intell Neurosci.* 2013. 2013: 149329.
- Huttenlocher P.R.* Perspectives in cognitive neuroscience. Neural plasticity: The effects of environment on the development of the cerebral cortex. Harvard University Press, 2002. 286 p.
- Howard S.J., Melhuish E.* An early years toolbox for assessing early executive function, language, self-regulation, and social development: Validity, Reliability, and Preliminary Norms. *J Psychoeduc Assess.* 2017. 35 (3): 255–275.
- Hudson J.A., Shapiro L.R., Sosa B.B.* Planning in the real world: preschool children's scripts and plans for familiar events. *Child Dev.* 1995. 66 (4): 984–998.
- Jurado M.B., Rosselli M.* The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev.* 2007. 17 (3): 213–233.
- Kaplan S., Berman M.G.* Directed attention as a common resource for executive functioning and self-regulation. *Perspect Psychol Sci.* 2010. 5 (1): 43–57.
- Koechlin E.* An evolutionary computational theory of prefrontal executive function in decision-making. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014. 369 (1655): 20130474.
- Kopp B.* A simple hypothesis of executive function. *Front Hum Neurosci.* 2012. 6: 159.
- Lara A.H., Wallis J.D.* The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review. *Front Syst Neurosci.* 2015. 9: 173.
- Lashley K.S.* "The problem of serial order in behavior," in *Cerebral Mechanisms in Behavior: The Hixon Symposium*, ed L. A. Jeffress (Oxford: Wiley), 1951. pp 112–146.
- Lebel C., Walker L., Leemans A., Phillips L., Beaulieu C.* Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage.* 2008. 40 (3): 1044–1055.
- Lenroot R.K., Giedd J.N.* Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006. 30 (6): 718–729.
- Lezak M.D.* Neuropsychological assessment (3rd ed.). New York: Oxford University Press, 1995. 1026 p.
- Marcovitch S., Clearfield M.W., Swingler M., Calkins S.D., Bell M.A.* Attentional predictors of 5-month-olds' performance on a looking A-not-B Task. *Infant Child Dev.* 2016. 25 (4): 233–246.
- McCabe D.P., Roediger H.L., McDaniel M.A., Balota D.A., Hambrick D.Z.* The relationship between working memory capacity and executive functioning: evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology.* 2010. 24 (2): 222–243.
- McClelland M.M., Cameron C.E., Duncan R., Bowles R.P., Acock A.C., Miao A., Pratt M.E.* Predictors of early growth in academic achievement: the head-toes-knees-shoulders task. *Front Psychol.* 2014. 5: 599.
- Miller E.K., Cohen J.D.* An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 2001. 24: 167–202.
- Miller G.A., Galanter E., and Pribram K.A.* Plans and the Structure of Behavior. New York, NY: Holt, Rinehart and Winston, 1960. 226 p.
- Miller E.K., Wallis J.D.* Executive Function and Higher-Order Cognition: Definition and Neural Substrates. In: *Squire LR* (ed.) *Encyclopedia of Neuroscience*, 2009. volume 4, pp. 99–104. Oxford: Academic Press, 2009.

- Miyata H., Watanabe S., Minagawa Y.* Performance of young children on “traveling salesperson” navigation tasks presented on a touch screen. *PLoS One*. 2014. 9 (12): e115292.
- Miyake A., Friedman N.P., Emerson M.J., Witzki A.H., Howerter A., Wager T.D.* The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*. 2000. 41 (1): 49–100.
- Miyake A., Friedman N.P.* The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. *Curr Dir Psychol Sci*. 2012. 21 (1): 8–14.
- Niendam T.A., Laird A.R., Ray K.L., Dean Y.M., Glahn D.C., Carter C.S.* Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2012. 12 (2): 241–268.
- Norman D.A., Shallice T.* Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In *R.J. Davidson & G.E. Schwartz & D. Shapiro* (Eds.), *Consciousness and self regulation: Advances in research*, Vol. IV (Vol. IV). New York: Plenum Press, 1986.
- Oberauer K.* The focus of attention in working memory—from metaphors to mechanisms. *Front Hum Neurosci*. 2013. 7: 673.
- Oberauer K.* Working memory and attention - A conceptual analysis and review. *J Cogn*. 2019. 2 (1): 36.
- O’Reilly R.C., Herd S.A., Pauli W.M.* Computational models of cognitive control. *Curr Opin Neurobiol*. 2010. 20 (2): 257–261.
- Pezzulo G.* An Active Inference view of cognitive control. *Front Psychol*. 2012. 3: 478.
- Pezzulo G., Rigoli F., Friston K.J.* Hierarchical active inference: A theory of motivated control. *Trends Cogn Sci*. 2018. 22 (4): 294–306.
- Riccomagno M.M., Kolodkin A.L.* Sculpting neural circuits by axon and dendrite pruning. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2015. 31: 779–805.
- Rosati A.G.* The evolution of primate executive function: from response control to strategic decision-making. In: *Evolution of Nervous Systems*, Second Edition, Volume 3 (*J. Kaas & L. Krubitzer*, eds.). Amsterdam: Elsevier, 2017. pp. 423–437.
- Roy J.E., Buschman T.J., Miller E.K.* PFC neurons reflect categorical decisions about ambiguous stimuli. *J Cogn Neurosci*. 2014. 26 (6): 1283–1291.
- Royall D.R., Palmer R.F.* “Executive functions” cannot be distinguished from general intelligence: two variations on a single theme within a symphony of latent variance. *Front Behav Neurosci*. 2014. 8: 369.
- Rubia K.* Functional brain imaging across development. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013. 22 (12): 719–731.
- Smaers J.B., Gómez-Robles A., Parks A.N., Sherwood C.C.* Exceptional evolutionary expansion of prefrontal cortex in great apes and humans. *Curr Biol*. 2017. 27 (5): 714–720.
- Szczepanski S.M., Knight R.T.* Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*. 2014. 83 (5): 1002–1018.
- Stuss D.T.* Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011. 17 (5): 759–765.
- Stuss D.T., Alexander M.P.* Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res*. 2000. 63 (3–4): 289–298.
- Tanji J., Hoshi E.* Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev*. 2008. 88 (1): 37–57.
- Tiego J., Testa R., Bellgrove M.A., Pantelis C., Whittle S.* A Hierarchical Model of Inhibitory Control. *Front Psychol*. 2018. 9: 1339.
- Tsuchida A., Fellows L.K.* Are core component processes of executive function dissociable within the frontal lobes? Evidence from humans with focal prefrontal damage. *Cortex*. 2013. 49 (7): 1790–1800.
- Werchan D.M., Collins A.G., Frank M.J., Amso D.* Role of prefrontal cortex in learning and generalizing hierarchical rules in 8-month-old infants. *J Neurosci*. 2016. 36 (40): 10314–10322.
- Wood J.N., Grafman J.* Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci*. 2003. 4 (2): 139–147.
- Xu F., Han Y., Sabbagh M.A., Wang T., Ren X., Li C.* Developmental differences in the structure of executive function in middle childhood and adolescence. *PLoS One*. 2013. 8 (10): e77770.
- Zelazo P.D.* The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nat Protoc*. 2006. 1 (1): 297–301.
- Zelazo P.D., Blair C.B., Willoughby M.T.* Executive function: Implications for education (NCER 2017–2000) Washington, DC: National Center for Education Research, Institute of Education Sciences, U.S. Department of Education. 2016. This report is available on the Institute website at <http://ies.ed.gov/>.

ASSESSMENT OF EXECUTIVE FUNCTIONS IN CHILDREN 3–6 YEARS OLD: CURRENT STATE, PROBLEMS AND FUTURE DIRECTIONS

A. V. Kurgansky^{a,b,#}

^a *Institute of developmental physiology, Moscow, Russia*

^b *Institute of social science, The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia*

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

In this paper, the development of executive functions (EF) in ascending ontogenesis is discussed in view of the most popular theoretical concepts of these functions as well as of their neurobiological foundations. The behavioral methods for assessing EF in preschoolers of 3–6 years old and the relationship of these methods with various theoretical approaches are considered. It is emphasized that among the existing methods for assessing EF, the methods for assessing the formation and retention of action goals and plans that realize these goals are underrepresented or altogether missing. Discussed are those behavioral tasks that can be used to assess goal-setting and planning using a combination of behavioral, neuroimaging and electrophysiological methods.

Keywords: executive functions, preschoolers, action goals, action plans

FUNCTIONAL NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY APPLICATIONS IN DEVELOPMENTAL COGNITIVE NEUROSCIENCE

© 2021 г. М. А. Sitnikova^{a,b,*} and S. B. Malykh^{c,**}

^a *Research and Project Centre for Cognitive Neuroscience and Neurotechnologies, Belgorod National Research University, Belgorod, Russia*

^b *Russian Academy of Education, Moscow, Russia*

^c *Psychological Institute of Russian Academy of Education, Russian Academy of Education, Moscow, Russia*

*e-mail: furmanchuk@bsu.edu.ru

**e-mail: malykhsb@mail.ru

Received November 22, 2020; revised December 22, 2020; accepted December 22, 2020

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is known as a versatile and much promising non-invasive neuroimaging method extensively used nowadays in developmental cognitive neuroscience for measuring neural substrates underlying mental activity and processes involved in cognition, social interaction, and learning over the life span. This paper focuses on a summary of the basic principles of fNIRS technique concerning its design, implementation, and measurements. A detailed review of fNIRS strengths and benefits over other neuroimaging modalities is provided. One of the aims is to illustrate the fNIRS advantages by findings of recent studies from the wide variety of fNIRS applications: language, numerical cognition, executive functions, emotions, memory, motor functions, with a particular focus on neuroimaging in naturalistic environments. Moreover, the overview of recent implementations as well as future perspectives of fNIRS application in accordance with current trends in developmental sciences domain is considered: hyperscanning (simultaneous multi-subject measurements); multimodal measurements (combining several neuroimaging modalities in one research); neurofeedback trainings for enhancing cognitive functions in children and adults; use of interactive immersive stimuli and virtual reality (VR) in developmental cognitive neuroscience. Important limitations and challenges of fNIRS within healthy individuals in daily life settings are highlighted, as well as possible technical solutions and methodological procedures of their overcoming are discussed.

Keywords: development, developmental cognitive neuroscience, functional near-infrared spectroscopy, neuroimaging

DOI: 10.31857/S0044467721040092

INTRODUCTION

The insight in many developmental questions covering maturation of perceptual, cognitive and motor functions from birth to adulthood, age-related differences in behavior and social interaction, trajectories of typical and atypical development, and mechanisms that facilitate and enhance learning during certain periods in development can be expanded significantly by up-to-date neuroimaging findings available in neuroscience. Developmental cognitive neuroscience (Munakata et al., 2004) can be considered a prominent multidisciplinary research field involving neuroscience, developmental and cognitive psychology, social and educational science.

The main research questions of developmental cognitive neuroscience are to understand the underlying mechanisms of cognition in the brain over the life span or age-related changes in behavior; to trace how these cognitive functions change throughout development and learning, on the one hand; what are new beneficial perspectives for education and how to maximize human potential in learning and knowledge acquisition applying neuroscience evidence, on the other hand.

There can be great developmental changes on the neural level in comparison to changes at the behavioral level (Morita et al., 2016) proving that similarity in behavior can be the result of activation of different neural networks in processing the

cognitive or social information. With the introduction of neuroimaging methods into cognitive neuroscience practice and the rapid advancement of functional brain imaging techniques, scientists were given an opportunity to identify the neural correlates of a wide variety of cognitive functions, from perception to higher-order mental activities (Cutini et al., 2012). Recently appeared social neuroscience as well as “real-world neuroscience” (Matusz et al., 2019) or “interactive social neuroscience” (Minagawa et al., 2018) have enabled developmental cognitive neuroscience move further towards the experiments in naturalistic environment to focus on how brain reflects and mediates interactions in real-life situations with two or more participants, their social relations, social cognition. Therefore, nowadays brain regions activated while people at different age stages acquire competencies and perform simple or complex mental tasks can be investigated within classic laboratory research, “naturalistic” laboratory research and emerging recently a “fully naturalistic” real-world research (Matusz et al., 2019).

Over the last 30 years, the emerging of new and promising neuroimaging techniques has been used to unveil the structure and functions in the human brain and to shed light on the relationship between activity in certain areas of working brain and mental activity in humans (Lauritzen, Gold, 2003). The most prominent and widely used functional neuroimaging modalities are functional magnetic resonance imaging (fMRI), electroencephalography (EEG), magnetoencephalography (MEG), positron emission tomography (PET), and functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). Each of them has its advantages and limitations in various domains of developmental cognitive neuroscience. In this paper, we’ll discuss in detail technical and methodological aspects, as well as current perspectives of applications of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) in cognitive science, developmental psychology, education, social relations, and interaction.

fNIRS as a valuable, versatile and non-invasive vascular-based neuroimaging technique for measuring brain hemodynamic was introduced around 40 years ago. For functional brain mapping it’s been applied since the early 1990s (Cutini et al., 2012; for pioneering works see Villringer et al., 1993; Chance et al., 1993; Hoshi, Tamura, 1993). For more than 25 years the number of fNIRS publications has increased tremendously

and nowadays continues to grow rapidly due to technological developments, data analysis advances, and novel areas of application covering a wide range of topics in developmental, educational and social neuroscience domains (Fantini et al., 2018; Blasi et al., 2019). fNIRS has been stated as a feasible and much promising technique for the exploration of the neural substrates underlying cognitive functions, mental activity and processes involved in educational interaction and learning: language acquisition, reading, numerical cognition, calculation, math development, sensory and motor functions, emotions, memory, executive functions, attention.

As powerful tools, neuroimaging techniques, in particular functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), has complemented traditional behavioral paradigms and assessment methods available in psychological and pedagogical approaches (Howard Jones et al., 2016) and provided reliable measures to understand on the neural level the typical and atypical trajectories of development, and the effects of educational interventions on them (Ansari et al., 2012; Vanderwert, Nelson, 2014) with consideration of both person-dependent and situation-dependent social factors (Shamay-Tsoory, Mendelsohn, 2019).

BASIC PRINCIPLES OF FUNCTIONAL NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), diffuse optical imaging (DOI), diffuse optical tomography (DOT), optical topography, NIR imaging are the synonymous names for the neuroimaging technique where changes in relative concentrations of oxygenated and deoxygenated hemoglobin are measured in brain cortex by using near-infrared light. The main principles of this technique are based on (1) neurovascular coupling, (2) near-infrared light propagation in the brain, and (3) absorption of the light by the main chromophores (HbO and HbR) (for more in-depth reviews see (Cutini et al., 2012; Scholkmann et al., 2014; Pinti et al., 2020; Curtin, Ayaz, 2018; Quaresima, Ferrari, 2019a, 2019b)).

fNIRS doesn’t reflect neuronal activity directly, it’s an indirect method that monitors changes in tissue hemodynamics (blood perfusion) in response to brain activation, on the basis that neural activation in a distinct brain area and vascular response are tightly coupled (León-Carrión, León-Domínguez, 2012; Scholkmann et al., 2014). A typical activation revealed by fNIRS in a cere-

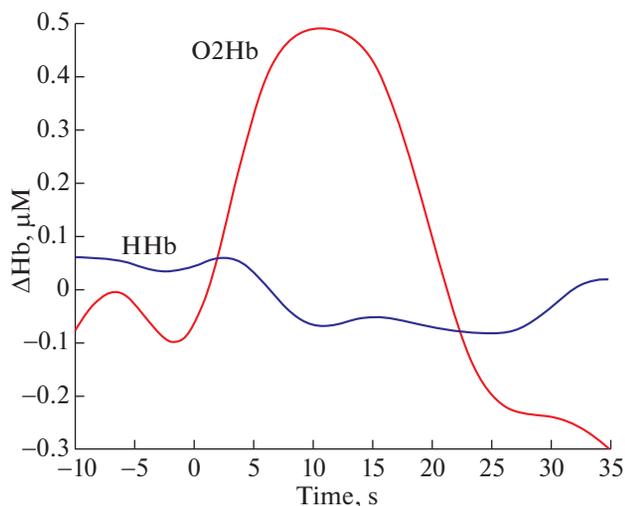


Fig. 1. The increase in HbO and the concomitant relatively smaller decrease in HbR reflect changes in brain hemodynamics in response to neural activity.

Рис. 1. Увеличение насыщенного кислородом гемоглобина (HbO) и одновременное относительно небольшое снижение обедненного кислородом гемоглобина (HbR) отражают изменения гемодинамики мозга в ответ на нейронную активность.

bral cortex area is sketched in Fig. 1. An increase in neural activity is accompanied by an increase in regional cerebral blood flow (CBF), providing glucose and oxygen that are not present in neurons, but important for metabolism, to the area of active neurons. Thus, neurovascular coupling assures an increase in CBF in a temporally and spatially coordinated manner in response to changes in neural activity through a complex sequence of coordinated events involving neurons, glia, and vascular cells, and signaling molecules (Quaresima, Ferrari, 2019a).

Optical imaging has been successfully used to create human brain maps to visualize the stimulated areas in task-related brain activation studies within cognitive, social and educational neuroscience. A brain function can be determined by measuring the difference in oxygenated (HbO) and deoxygenated (HbR) hemoglobin concentrations at a baseline and at task performance that displays an increase or decrease in CBF in response to brain activity in the corresponding cortical region. This states for the specific spatial correlation between CBF and any cognitive or motor task performed (León-Carrión, León-Domínguez, 2012). As for the temporal correlation, there is a tempo-

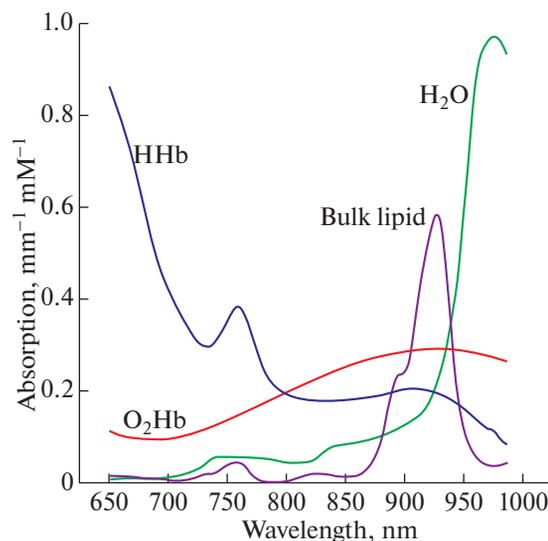


Fig. 2. Absorption spectra for HbO and HbR for near-infrared wavelengths of 650–900 nm. Reproduced from nirx.net.

Рис. 2. Спектры поглощения HbO и HbR для волн длиной 650–900 нм в ближнем инфракрасном диапазоне (БИК-диапазоне). Воспроизведено с сайта nirx.net.

ral delay of 1–2 seconds in hemodynamic response to neural activation, with peaks at around 4–6 seconds after the neural response. It can be considered one of the most severe scientific limitations of this technique imposed by neurovascular coupling.

Light from the near-infrared range has the ability to penetrate biological tissue (e.g., skin, skull, brain) and is mainly absorbed by oxygenated and deoxygenated hemoglobin. Typically, for studying cognitive functions two specific wavelengths are chosen within the light spectrum range of 650–900 nm – the so-called biological “optical window” (Fig. 2), when light-absorbing molecules (chromophores) HbR and HbO are mobilized and their concentration changes can be easily detected (Jöbsis, 1977, Delpy et al., 1988).

The current standard technology is represented by multichannel fNIRS devices composed of multiple optodes placed on the scalp: light-emitting diodes (LEDs) or laser sensors, that send NIR light, and photodetectors, that capture light waves after they have traveled through the brain tissue. Locations of emitters/detectors can be chosen using neuronavigation systems. A pair of emitter-detector optodes forms a measuring

channel. The trajectory of photons traveling from the emitter to the detector is represented by a “banana-shaped” form so that the emerging light in part pervades cortical tissue from 1.5 to 2.5 cm. In general, NIR light penetration depth depends on (1) the light scattering tissues, and (2) absorption qualities of chromophores (HbO and HbR) at different wavelengths, and on (3) the separation distance between the light emitter and detector (the depth is around half of the emitter-detector physical distance) (Quaresima, Ferrari, 2019a). Most commonly used in cognitive neuroscience a source-detector separation distance is 25–30 mm (in adults) and 40–50 mm (in infants) to achieve a balance between signal-to-noise ratio and to provide enough depth to reach the most superficial layers of the cerebral cortex (Strangman et al., 2013; Brockington et al., 2018). fNIRS allows simultaneously measure oxygenated, deoxygenated and total hemoglobin (the sum of HbO and HbR) concentration changes with high temporal resolution from 1 to 100 Hz (typically > 10 Hz), calculated by using the modified Lambert-Beer law.

Mostly used nowadays fNIRS systems are continuous-wave (CW), where near-infrared light is continuously sent from emitting optodes through brain tissue to detecting optodes. fNIRS devices are available in different modifications and specifications: from high-density multi-channel systems to portable, ultra-light, freely configurable and battery-operated fNIRS instruments comprising of a small number of illumination sources and detection sensors. The choice of the configuration of the instrumentations depends on the aims of the research. To get a clear understanding of perspectives and potential pitfalls of fNIRS applications in cognitive and social neuroscience, and neuroeducation, fNIRS advantages over other methods as well as limitations will be highlighted in the next section.

ADVANTAGES AND LIMITATIONS OF FNIRS TECHNIQUE

fNIRS has been often considered as a complementary technique that can offer some important, but additional knowledge to the one received by well-known and often used methods such as EEG and fMRI. When comparing and contrasting fNIRS with other neuroimaging modalities, one should pay attention to such criteria as temporal resolution, spatial resolution, and the degree of immobility.

First, we would like to point out at important advantages of fNIRS:

- relatively high temporal resolution (Pinti et al., 2020; Quaresima, Ferrari, 2019b). FNIRS is a little slower than EEG, but much faster than fMRI and PET;
- acquiring data about relative concentration changes in HbO and HbR. Both fNIRS and fMRI are functional neuroimaging techniques based on the neurovascular coupling. However, fMRI captures only based on the blood-oxygen-level-dependent (BOLD) signal that relates to HbR changes. In fNIRS HbO can be additionally measured “providing a more complete evaluation of the cortical hemodynamic response” (Quaresima, Ferrari, 2019b);
- a relatively low-cost technique;
- whole brain coverage with high-density devices. Nowadays high-density diffuse optical tomography (HD-DOT) technological solutions enables to get up to 128 measurement channels and tremendously upgrade spatial resolution and diminish the influence of contaminations (Eggebrecht et al., 2014);
- the user-friendly technique, safe (no harmful radiation because of NIR light) and easily applicable in studies with newborns (Liao, Culver, 2014), infants (Urakawa et al., 2015; Aslin et al., 2015; Wilcox, Biondi, 2015), children (Nagamitsu et al., 2012). Participants can move comfortably during an experiment, and no gel or other liquid needs to be added to their head to improve optode-scalp contact, as in EEG. No substance is necessary to inject, and no safety concerns such as gamma radiation in PET;
- no severe motion restrictions and body movements – subjects can be measured in natural upright and sitting position (Balardin et al., 2017). In developmental cognitive neuroscience, the natural sitting position is preferable to concentrate on solving mental tasks, especially if measuring brain activation in school children of different age ranges. Moreover, low sensitivity to motion artifacts allows investigating embodied cognitions (Bahnmüller et al., 2014). In fMRI and PET, on the contrary, a subject is in a supine position and therefore hemodynamic changes differ from those in sitting or standing positions (Quaresima, Ferrari, 2019b);
- freely moving during the fNIRS measurements with wireless and wearable devices. It enables application during an outdoor activity in real-life situations like walking paradigm, for exam-

ple (Pinti et al., 2015; Schneider et al., 2014; Herold et al., 2017). Mobile fNIRS devices, as well as mobile EEG systems, both used for real-time monitoring of brain activity, have become popular and well-established in applied neuroscience nowadays (Pinti et al., 2015; Bleichner et al., 2015). “Their miniaturization does not interfere with capturing active behavior in social environments” (Quaresima, Ferrari, 2019b);

– transportability/portability that provides applicability of fNIRS in natural settings. Scientists can bring “the lab” and neuroscientific research to schools, kindergarten, offices, hospitals, shopping malls and so on. Emerging of wearable fNIRS devices, on the one hand, and fNIRS paradigms derived from real-world educational settings or social interactive environment, on the other hand, have opened a new trend in developmental cognitive neuroscience research of assessing neural correlates of cognitive function and dysfunction in realistic scenarios, that are objectively more accurate in than lab-based research (Pinti et al., 2015; Brockington et al., 2018). Moreover, skepticism amongst researchers about the feasibility of using laboratory results obtained from the use of neuroimaging techniques, such as fMRI, PET, MEG or non-portable EEG to pedagogy and social science is preserved;

– high experimental flexibility if compare to the other neuroimaging methods combined with a silent measurement procedure. FNIRS ensures comfortable environment with no noise interference and much variety of possible responses (for example, by pressing a button, by writing an answer, by using an overt speech) in solving educational and social tasks to effectively study emotions and different cognitive functions: memory attention, language, and arithmetic (Suda et al., 2010; Soltanlou et al., 2018b). Subjects may play games or be occupied in social activities on the computer or with an experimenter (Brockington et al., 2018; Quaresima, Ferrari, 2019b). Other neuroimaging modalities can't offer such a great variety of research paradigms because of some important restrictions: for example, overt speech production and its neural correlates cannot be investigated by EEG, PET or fMRI due to their high sensitivity to movement artifacts, or a loud noise inside the MRI scanner may lead to such problems as math anxiety, cognitive load, and sensory input interference, especially with auditory stimuli;

– measurements of large samples of participants, using repeatedly or in a continuous manner

for long-term monitoring purposes, for example, a long-term 7-day continuous monitoring of the neonatal brain (Galderisi et al., 2016), or 4-hour monitoring of an adult while carrying out his daily activities (Balardin et al., 2017). In general, an fNIRS measurement lasts from 30 to 60 minutes, with a possibility of a short rest between tasks;

– feasibility of hyperscanning (multi-subject measurements) to provide neural underpinning of cognitive and emotional processes in realistic social interactions (Cui 2012; Babiloni, Astolfi, 2014; Cheng et al., 2015; for reviews, see Koike et al., 2015; Scholkmann et al., 2013). Such neuroimaging methods, like fMRI, MEG, PET can be potentially used in hyperscanning research in lab-based experiments only, no real social interaction experiments with two or more simultaneously applied brain imaging devices are possible. By contrast, the hyperscanning approach in fNIRS studies seizes moment-to-moment interactions in a natural context, for example during natural verbal communication between storytellers and listeners (Liu et al., 2017), face to face perception (Suda et al., 2010);

– multimodal measurements combining fNIRS with such neuroimaging modalities as fMRI (Funane et al., 2015; Scarapicchia et al., 2017), MEG, EEG (Chen et al., 2016), eye-tracking (Urakawa et al., 2015), tDCS, TMS (Curtin et al., 2019) for investigating the brain at multiple spatial and temporal scales simultaneously;

– neurofeedback (Kohl et al., 2019) applications to facilitate human communication and interaction with the environment by directly measuring and self-regulating the hemodynamic activity in the brain.

Among the most important and pronounced limitations of fNIRS for human brain studies are:

– a limited penetration depth (only upper cortical regions within 1–1.5 cm). Mostly only cortical regions beneath the scalp can be reliably measured by fNIRS (Patil et al., 2011). Subcortical and deeper cortical regions, such as basal ganglia and amygdala cannot be investigated by fNIRS;

– a relatively low spatial resolution (around 1 cm). In fNIRS technique, there is no apparent single “spatial resolution”, as light absorption depends on the geometry of the sources-detectors array and the separation distance between them, where individual photon's paths are integrated according to “banana shape” (Almajidy et al., 2020). One of the possible solutions to enhance spatial resolution is to enlarge the number of op-

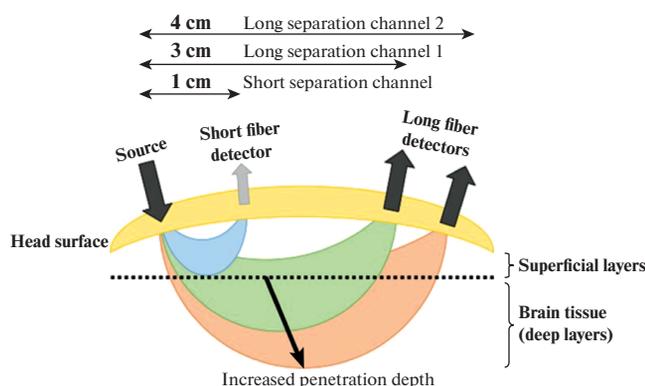


Fig. 3. Multiple source-detector distances within the “banana-shaped” form of fNIRS signal. Reproduced from (Rupawala et al., 2018).

Рис. 3. Несколько вариантов расположения источников и детекторов на разном расстоянии друг от друга в соответствии со схемой сигнала fNIRS “банановидной” формы. Воспроизведено из (Rupawala et al., 2018).

todes on the scalp with various source-detector separation distances “providing overlapping sensitivity volumes” (Yücel et al., 2017). This approach is generally referred to as Diffuse Optical Tomography (DOT). Therefore, high density (HD) DOT has demonstrated accurate mapping of brain function with fNIRS, making its spatial resolution close to that of fMRI (Chitnis et al., 2016) for cortical regions close to the skull;

– fNIRS doesn’t provide anatomical information and structural images that can be used to interpret the activation patterns. To settle the spatial localization of the cortical hemodynamic response and brain areas beneath the fNIRS probes it’s necessary to use either three-dimensional computerized MRI atlases or Montreal Neurological Institute (MNI) stereotactic coordinates of fNIRS measurements (Pinti et al., 2018);

– a strong sensitivity to extracerebral contaminations (for more in-depth information see Leff et al., 2011; Tachtsidi, Scholkmann, 2016; Scholkmann et al., 2014). The task-evoked hemodynamic response includes not only systemic blood flow changes due to neurovascular coupling, but also perfusion due to extracerebral (scalp) blood flow, blood pressure, sympathetic activation or psychophysiological influences (Pfeifer et al., 2018) that interferes with an accurate estimation of the stimulus-evoked responses in the brain (Yücel et al., 2017). One of the best possible solutions to eliminate the signal contam-

ination by task-evoked hemodynamics, not due to neurovascular coupling is short-distance/multi-distance measurements (Brigadoi, Cooper, 2015). Such measurements allow separating signals coming from extracerebral layers of the head (via applying short distance detectors, with 5–10 mm source-detector separation) from the desired neurovascular coupling-related signals coming from the brain (via long source-detector separation channels, with 30–40 mm separation) (Fig. 3);

– response delay to the stimuli. The typical hemodynamic response function is characterized by a slower profile in comparison to that of neural activity: usually, hemodynamic activity begins to increase after about 1 s following changes in neural activity, it reaches its peak in around 5–7 s after neural activity, and it slowly returns to baseline activity after 12–15 s;

– susceptibility to ambient light (Almajidy et al., 2020) in a real-life environment. Due to the characteristics of the optodes placed into a cap, there is a minimal gap between emitter and skin, therefore some precautions are necessary to avoid ambient light influencing measurements (Orihuela-Espina et al., 2010), such as the proper emitter placement, spring holders for optodes to fix them tightly to the skin or additional external cap for outdoor studies.

fNIRS has firmly established its role as a neuroimaging tool especially under circumstances in which other methods fail. Specifically, fNIRS enables fully naturalistic experiments.

FNIRS APPLICATIONS IN DEVELOPMENTAL SCIENCES DOMAIN

fNIRS is nowadays a popular technique in the brain development domain by virtue of its easy, safe and user-friendly applicability for neuroimaging in newborns, infants, toddlers, children, and adolescents. The main characteristics that made fNIRS a key tool in infant and children neuroimaging research are no severe motion restrictions, no noise interference in combination with thinner scalp and skull in young children compared to adults (Boas et al., 2014; Vanderwert, Nelson, 2014; Wilcox, Biondi, 2015; Azhari et al., 2020). The most studied cognitive functions assessed by fNIRS are language acquisition, numerical cognition, spatial associations, executive functions, facial processing. In some studies, a pre-recorded social stimuli (stimuli that are relevant to real-life social interaction) are used, whereas some studies investigate infant brain re-

sponses to live social stimuli (a real actor talking to or playing with infants and young children) (McDonald, Perdue, 2018). The comprehensive reviews of various aspects of cognitive development in infants, preschoolers and children one can get in (Azhari et al., 2020; Fiske, Holmboe, 2019; Aslin et al., 2015; Nagamitsu et al., 2012; Lloyd-Fox et al., 2010). We provide several examples to illustrate the fNIRS applications in developmental neuroscience.

fNIRS has been successfully applied to assess brain neural networks for executive functions. Inhibitory control (IC) refers to the process of preventing an automatic or prepotent response to achieve a goal. Mehnert and colleagues (Mehnert et al., 2012) employed fNIRS to measure the neural substrates of IC in children aged 4–6 years compared to adult participants, using the Go/No-Go task. It was found that whilst the right frontal and parietal regions were activated in adults during No-Go (inhibition) trials, children maintained a high level of right frontal and parietal activation in both Go and No-Go trials, indicating the high inhibitory demand of the task. Another recent fNIRS study by Moriguchi and Shinohara (Moriguchi, Shinohara, 2019) used a more emotionally charged inhibitory control task, the “Less Is More” (LIM) task, with 34-year-olds. Stronger right inferior frontal cortex (rIFC) activation was found when children were able to inhibit pointing to the larger reward.

Another complex cognitive ability to understand or to interpret other people's beliefs, intents, desires, emotions, knowledge and to predict their behavior, known as the theory of mind (ToM), has been recently examined with fNIRS in infants (Hyde et al., 2018). 7-months-old infants showed significant activation in temporal-parietal junction (TPJ), but not in other temporal and frontal regions, while they viewed video scenarios of a person searching for a hidden object when this person's belief about the location of the object was false. The results illustrated the involvement of TPJ in high-level social cognition already by around 7 months of age.

The robustness of fNIRS to muscle and head movements in case of reading and speaking is considered a significant advantage in neuroimaging studies of language development of children (Soltanlou et al., 2018b). Thus, the results of brain activation during three different reading tasks (silent reading, reading out loud, and free speech) in children and adults showed that the highest activation could be seen during a free speech in bilat-

eral frontal regions (Tellis, Tellis, 2016). The sensitivity of newborns and infants to native and non-native languages was investigated by (Pena et al., 2003; Arimitsu et al., 2011; Vannasing et al., 2016). Full-term newborns showed larger neural activation in the left temporal area in response to native language compared to non-native language and non-linguistic stimuli (backward speech) or silence (Pena et al., 2003; Vannasing et al., 2016).

A series of studies was conducted by the Lloyd-Fox and her colleagues (2013, 2014, 2016). They found localized brain activation patterns in regions of the posterior superior temporal, anterior temporal and inferior frontal cortex in response to dynamic social cues (human-generated visual or auditory stimuli) in the UK and then in a Gambian cohort of infants in more naturalistic settings (not in a neurocognitive laboratory specially equipped for neuroimaging). These studies proved fNIRS to be a portable, suitable in the field technology within the developmental cognitive neuroscience domain.

FNIRS APPLICATIONS IN INTERACTIVE SETTINGS AND REAL-WORLD SOCIAL NEUROSCIENCE

fNIRS has been extensively and successfully used in laboratory settings within educational, developmental (Lloyd-Fox et al., 2010), and cognitive neuroscience (Cutini et al., 2012; Pinti et al., 2020) studies. Advantages of this technique enable to trace changes in brain morphology, long-range connectivity and activity as people learn and interact, to track safely and map in detail changes in cortical activation following extensive learning in the same individual, and to compare such changes with those observed in younger versus older children, or children versus adults. However, testing social perception and interaction in a realistic environment with fNIRS is only gaining popularity (Pinti et al., 2020; Brockington et al., 2018; Reindl et al., 2018; Liu et al., 2017). It can shed light on brain-to-brain coupling during interaction in a natural communicative context, on the one hand, or the process of acquiring knowledge, on the other hand, that are relevant in the real world.

In their research, Brockington and his colleagues (Brockington et al., 2018) presented some paradigms to explore real classroom activities combined with multi-subject measurements. In the teacher-student interaction experiment, both subjects underwent fNIRS hyper scanning whilst

playing an educational board game in which the teacher aimed to explain the addition of two natural numbers to a child. Hemodynamics within the prefrontal cortex (PFC) in a child (involved in decision making and processes of high order cognition (calculating)), and temporo-parietal junction (TPJ) in a teacher (involved in social functions such as empathy and mentalizing) were studied during the experiment. The activation pattern in PFC of a child was positively correlated with the teacher's anterior TPJ activation proving the alignment of neural activity between child and teacher during a naturalistic educational interaction. In another paradigm, a group activity of four students listening to a lecture was studied (Brockington et al., 2018). Sustained attention is known to be an important component of scholastic achievement (Steinmayr et al., 2010) and PFC plays a crucial role in mediating it on the neural level. Therefore, hemodynamic signals of four subjects were simultaneously monitoring during a lecture to measure the synchronicity of their brain activity. The findings showed an increase in activation in bilateral PFC in all subjects only during the first out of four lecture blocks indicating inter-brain coupling related to students' broader attention span at the beginning of the lecture. These results can be helpful to improve teaching practices so that sustain attention is used for a more extended period during the classroom activities (Brockington et al., 2018).

The social interaction of two adults while playing a computer-based game was studied in (Cui et al., 2012). The coupling in brain activation measured in superior frontal cortices increased significantly during cooperation, but not during competition. Another example of investigating brain-to-brain coupling with fNIRS is the study of the social brain during verbal communication in natural settings between storytellers telling an unrehearsed real-life story and a group of listeners (Liu et al., 2017). This multi subjects' study enabled two lines of analysis of neuroimaging data: listener-listener and speaker-listener neural coupling. A significant speaker-listener temporal coupling (with 5-s delay) was observed only during successful verbal communication (native language for listeners). During listening to a foreign language, communication was blocked, there was no neural synchronization detected. PFC activation in the speaker was significantly correlated with parietal areas in the listeners. The inter-subject activity evoked by the same story was reliable

across the listeners (listener-to-listener coupling).

One of the recently available fNIRS applications is experiments with freely moving participants. Due to wearable and wireless configurations of fNIRS devices, the feasibility of measuring brain hemodynamics in response to cognitive tasks performed while subjects walking, doing sports, playing musical instruments outside the laboratory and in everyday life situations has been demonstrated (Balardin et al., 2017; Pinti et al., 2015). Here we provide several examples to illustrate this novel fNIRS advantage. Pinti and her colleagues (Pinti et al., 2015) explored the use of fNIRS to monitor brain activity during a memory task, counting objects in real-life situations, for example, doorbells, or perform a mental arithmetic task while walking around the city. Worth noting that the fNIRS system in this experiment proved to be robust against sunlight and motion artifacts, for example, extensive head or body movements.

In other experiments, cognitive processes together with a relatively moderate physical activity of one person (playing table tennis, or playing piano) (Balardin et al., 2017), or two people interacting (playing violin) (Vanzella et al., 2019) were studied. Playing music, or doing sports are highly sophisticated activity involving complex motor, cognitive, and social processes. The investigation of the brain underpinnings of joint musical actions revealed leader-follower relationships in musical ensemble performance in a naturalistic paradigm: greater activation in sensorimotor and temporo-parietal areas during the duo condition in comparison to solo in a musician with a follower role in duet (Vanzella et al., 2019). These studies illustrated a successful application of fNIRS in scenarios assessing synchronization during social interactions and daily activities where people were moving freely.

FNIRS APPLICATIONS IN MULTIMODAL MEASUREMENTS

Multimodal measurements have been gaining popularity nowadays for its potential to apply the advantages of two or more techniques to get evidence-based findings. Multi-modal integration is based on combining multiple neurophysiological signals: local hemodynamics due to neurovascular coupling (fNIRS, fMRI, PET), electromagnetic fields due to neural currents (MEG, EEG),

eye movements (saccades) together with pupil size or blink rate (eye-tracking).

For example, integrating fNIRS and EEG provides monitoring of different events related to the same neural activity to examine cortical activity more comprehensively: EEG has a high temporal resolution, fNIRS measures changes in local cerebral blood flow that follow neural activation with a relatively high spatial resolution. Therefore, concurrent fNIRS and EEG measurements supply the research with a beneficial answer from the information content viewpoint about a cortical response to a given stimulus. Moreover, EEG and fNIRS are technologically easily attachable with one another to organize a combined measurement. The same is with combining fNIRS and eye-tracking modalities, they are not interfering with one another. Eye-tracking doesn't provide any information about neural activation, but it's closely connected with what is happening in human brain: intentions, expectations, beliefs, motives, and needs are connected with human brain functioning and can be detected by processing resources on what people are looking at.

To illustrate the feasibility of multimodal measurements, we provide the results from recent cognitive and development neuroscience studies. Children of the 5th grade underwent one-digit and two-digit multiplication tasks with simultaneous recordings of their fNIRS and EEG data (Soltanlou et al., 2018a). An increase in mathematics complexity while doing multiplication on the neural level is specified by activation in frontal areas (middle frontal gyrus) and theta increase together with alpha decrease, which is associated with additional demands in cognitive control, sustained attention and planning. Urakawa and colleagues (Urakawa et al., 2015) applied concurrent fNIRS and eye-tracking to investigate the infants' neural activation together with their gaze direction during the social interactive "peek-a-boo" play with a young partner that closely resembled real-life settings. The medial prefrontal cortex (mPFC) that may play a significant role in social cognition during early infant development the same as in adults, was studied in the experiment. The results showed that hemodynamic responses significantly increased in mPFC in response to social play with a partner's direct gaze compared to an averted gaze (Urakawa et al., 2015). The eye-tracking data revealed that the infants fixated on the partner's eye region for a longer duration when a partner presented a direct gaze, rather than an averted gaze was, proving that

looking into the eyes is a key component in social communication that forms on an early stage of human development. In general, fNIRS is stated to be well compatible with EEG, fMRI, eye-tracking, TMS, tDCS, EMG, pulse oximetry, and other modalities for concurrent measurements.

NEUROFEEDBACK TRAINING WITH FNIRS

fNIRS is considered to be a new and promising tool in neurofeedback (NF) (for a comprehensive review see Kohl et al., 2019) research. Neurofeedback is a specific type of biofeedback that provides information about certain aspects of the subjects' brain activity (Paret et al., 2019). In fNIRS neurofeedback changes in oxy-, deoxy-, and total hemoglobin are assessed in a real-time mode and participants are given feedback in the form of visual representations (thermometer, moving scale, sound/music, jingle, moving objects, virtual fire (Kohl et al., 2019). Through multiple trainings, participants learn to regulate and enhance their behavior and cognitive functions or normalize emotional states by changing the pathological brain activation patterns. fNIRS neurofeedback has been successfully applied to improve inhibitory control and attention, and decrease ADHD symptoms through training to control prefrontal brain functions in children (Marx et al., 2015) and adults (Hudak et al., 2017). Another potential application of fNIRS neurofeedback is the treatment of social anxiety (Kimmig et al., 2019), and cognitive flexibility (Li et al., 2019), motor rehabilitation (Kober et al., 2014; Fujimoto et al., 2017) in healthy populations and patients.

Various approaches are applied nowadays to facilitate significant results in the NF domain. One is an application of a special software TurboSatori, developed by Brain Innovation, exclusively for NIRx fNIRS instruments, that provides real-time assessment of brain function in the human cerebral cortex applicable both in a lab-based as well as in open environments. Another is combining fNIRS NF training with virtual reality paradigms that allows creating a more realistic environment to provide potentially more efficient treatments (Ehlis et al., 2018). In most neuroscience experiments participants are fully aware they are watching/listening to an artificially created and prerecorded stimuli with no possibility of real interaction. In studies, that implemented immersive VR, they can interact in a created reality that

much resembles natural social settings where they can influence events. An immersive virtual reality classroom paradigm with animated students and a teacher embedded in fNIRS NF was used in recent studies (Blume et al., 2017; Hudak et al., 2017). Participants aimed to learn to control lighting in the classroom employing their dorsolateral prefrontal brain activation. This paradigm can be used for intervention studies in schoolchildren with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (Blume et al., 2017), or healthy children displaying traits of motor hyperactivity and impulsive behavior.

Thus, virtual reality interfaces were proved to increase training efficiency by keeping subjects motivated. Virtual reality NF can become a useful tool for treating subjects with social phobias (performance situations: giving a speech or oral presentation, and/or situations involving social interaction both in the lead-up and during the event) when virtual reality can be used to create a realistic and potentially stressful social situation that can be easily controlled by an experimenter. There are studies implemented immersive VR in desktop settings to study neural correlates of flight- or drive-simulators (Takeuchi, 2000; Li et al., 2009), or game-like simulations (Izzetoglu et al., 2003). In general, NF technique with virtual reality is stated to be well accepted in both children and adult samples (Ehlis et al., 2018).

Taking into consideration fNIRS sustainability to muscle movements, combined with its portability, and ease of application, it has been proved to be a reliable neuroimaging modality for NF.

CONCLUSION

The introduction of fNIRS technique in neuroscience has considerably expanded our understanding of the neural basis of cognitive processes contributing to developmental changes, educational practice, and social cognition and interaction. A growing number of studies with the live social interaction of multiple subjects unveil brain coupling mechanisms and provide confirming evidence to neural correlates of cognition, emotional communication, perception and motor development interrelated as a complementation to well-established behavioral research. Cognitive developmental neuroscience by applying an fNIRS as a perspective tool has an opportunity now to answer important developmental questions and shed light on the neural basis of cognitive and social processes in newborns, infants and

toddlers, both in a lab-based and naturalistic settings, when some other neuroimaging techniques fail to investigate them because of their limitations. Moreover, fNIRS technique continues to evolve fast and supports an evidence-based developmental and educational sciences to provide data for best practices in learning and communicating, best teaching strategies and remediation programs for mastering and improving reading, language, mathematics competences, and other cognitive skills.

Despite the current restrictions of fNIRS, such as limited penetration depth, a temporal delay in response, and strong extra-cerebral interference, the feasibility of applying fNIRS in freely moving people within relatively unrestricted and natural environments, in neurofeedback trainings for enhancing cognitive functions in a healthy population of different age groups and for rehabilitation in patients has been proved. Nowadays fNIRS measurements can be organized both with pre-recorded non-live stimuli in lab settings, as well as live stimuli and outside the laboratories due to the rapid advancement of hardware and successful developments in signal quality. The availability of fNIRS portable and wearable devices that are resistant to external light and anybody movements (head and hand movements, posture changing, walking, running) may lead to exponential growth in neuroimaging domain over the next years, particularly in the domains of real-world cognition, social interaction, and educational and developmental neuroscience (Pinti et al., 2020). To sum everything up fNIRS can be regarded as a versatile and promising instrument to investigate the neural correlates of cognitive and social development from birth and over the life span within developmental cognitive neuroscience.

ACKNOWLEDGMENTS

The reported study was funded by RFBR, project number 19-29-14138.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Almajidy R.K., Mankodiya K., Abtahi M., Hofmann U.G.* A Newcomer's Guide to Functional Near-Infrared Spectroscopy Experiments. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2020. 13: 292–308.

- Ansari D., De Smedt B., Grabner R.H.* Neuroeducation. A critical overview of an emerging field. *Neuroethics*. 2012. 5: 105–117.
- Arimitsu T., Uchida-Ota M., Yagihashi T., Kojima S., Watanabe S., Hokuto I., Ikeda K., Takahashi T., Minagawa-Kawai Y.* Functional hemispheric specialization in processing phonemic and prosodic auditory changes in neonates. *Front. Psychol*. 2011. 2: 202.
- Aslin R.N., Shukla M., Emberson L.L.* Hemodynamic correlates of cognition in human infants. *Annu Rev Psychol*. 2015. 66: 349–379.
- Azhari A., Truzzi A., Neoh M.J.-Y., Balagtas J.P.M., Tan H.H., Goh P.P., Ang X.A., Setoh P., Rigo P., Bornstein M.H., Esposito G.* A decade of infant neuroimaging research: What have we learned and where are we going? *Infant Behav Dev*. 2020. 58: 101389.
- Babiloni F., Astolfi L.* Social neuroscience and hyper-scanning techniques: Past, present and future. *NeurosciBiobehav Rev*. 2014, 44: 76–93.
- Bahnmueller J., Dresler T., Ehlis A.-C., Cress U., Nuerk H.-C.* NIRS in motion—unraveling the neurocognitive underpinnings of embodied numerical cognition. *Front. Psychol*. 2014. 5: 743.
- Balardin J.B., Zimeo Morais G.A., Furucho R.A., Trambaiolli L.R., Sato J.R.* Impact of communicative head movements on the quality of functional near-infrared spectroscopy signals: negligible effects for affirmative and negative gestures and consistent artifacts related to raising eyebrows. *J. Biomed. Opt*. 2017. 22: 046010.
- Blasi A., Lloyd-Fox S., Katus L., Elwell C.E.* fNIRS for tracking brain development in the context of global health projects. *Photonics*. 2019. 6 (3): 89.
- Bleichner M.G., Lundbeck M., Selisky M., Minow F., Jager M., Emkes R., Debener S., De Vos M.* Exploring miniaturized EEG electrodes for brain-computer interfaces. An EEG you do not see? *Physiological Reports*. 2015. 3 (4): e12362.
- Blume F., Hudak J., Dresler T., Ehlis A.-C., Kühnhaußen J., Renner T. J., Gawrilow C.* NIRS-based neurofeedback training in a virtual reality classroom for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017. 18 (1): 41.
- Boas D.A., Elwell C.E., Ferrari M., Taga G.* Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: Introduction for the special issue. *Neuroimage*. 2014. 85: 1–5.
- Brigadoi S., Coope, R.J.* How short is short? Optimum source – detector distance for short-separation channels in functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*. 2015. 2: 25005.
- Brockington G., Balardin J.B., Zimeo Morais G.A., Malheiros A., Lent R., Moura L.M., Sato J.R.* From the Laboratory to the Classroom: The Potential of Functional Near-Infrared Spectroscopy in Educational Neuroscience. *Front. Psychol*. 2018. 9: 1840.
- Chance B., Zhuang Z., Un Ah C., Alter C., Lipton L.* Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. 90 (8): 3770–3774.
- Chitnis D., Cooper R.J., Dempsey, L., Powell S., Quaglia S., Highton D., Elwell C., Hebden J.C., Everdell N.L.* Functional imaging of the human brain using a modular, fibreless, high-density diffuse optical tomography system. *Biomed Opt Express*. 2016. 7: 4275.
- Cui X., Bryant D.M., Reiss A.L.* NIRS-based hyper-scanning reveals increased interpersonal coherence in superior frontal cortex during cooperation. *Neuroimage*. 2012. 9 (3): 2430–2437.
- Curtin A., Ayaz H.* The age of neuroergonomics: Towards ubiquitous and continuous measurement of brain function with fNIRS. *Japanese Psychological Research*. 2018. 60: 374–386.
- Curtin A., Tong S., Sun J., Wang J., Onaral B., Ayaz H.* A Systematic Review of Integrated Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Studies. *Front. Neurosci*. 2019. 13: 84.
- Cutini S., Basso Moro S., Bisconti S.* Functional near infrared optical imaging in cognitive neuroscience: an introductory review. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*. 2012. 20 (1): 75–92.
- Delpy D.T., Cope M., van der Zee P., Arridge S., Wray S., Wyatt J.* Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys. Med. Biol*. 1988. 33 (12): 1433–1442.
- Eggebrecht A., Ferradal S., Robichaux-Viehoever A., Hassanpour M.S., Dehghani H., Snyder A.Z., Hershhey T., Culver J.P.* Mapping distributed brain function and networks with diffuse optical tomography. *Nature Photonics*. 2014. 8 (6): 448–454.
- Ehlis A., Barth B., Hudak J., Storchak H., Weber L., Kimmig A.S., Kreifelts B., Dresler T., Fallgatter A.J.* Near-infrared spectroscopy as a new tool for neurofeedback training: Applications in psychiatry and methodological considerations. *Jpn. Psychol. Res*. 2018. 60: 225–241.
- Fantini S., Frederick B., Sassaroli A.* Perspective: Prospects of non-invasive sensing of the human brain with diffuse optical imaging. *APL Photonics*. 2018. 3: 110901.
- Fiske A., Holmboe K.* Neural substrates of early executive function development. *Developmental Review*. 2019. 52: 42–62.

- Fujimoto H., Mihara M., Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Miyai I., Mochizuki H.* Neurofeedback-induced facilitation of the supplementary motor area affects postural stability. *Neurophotronics*. 2017. 4 (4): 045003.
- Funane T., Sato H., Yahata N., Takizawa R., Nishimura Y., Kinoshita A., Katura T., Atsumori H., Fukuda M., Kasai K., Koizumi H., Kiguchi M.* Concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multidistanceoptodes. *Neurophotronics*. 2015. 2 (1): 015003.
- Galderisi A., Brigadoi S., Cutini S., Moro S.B., Lolli E., Meconi F., Benavides-Varela S., Baraldi E., Amodio P., Cobelli C., Trevisanuto D., Dell'Acqua R.* Long-term continuous monitoring of the preterm brain with diffuse optical tomography and electroencephalography: a technical note on cap manufacturing. *Neurophotronics*. 2016. 3: 045009.
- Jöbsis F.F.* Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. 1977. 198: 1264–1267.
- Herold F., Wiegel P., Scholkmann F., Thiers A., Hamacher D., Schega L.* Functional near-infrared spectroscopy in movement science: A systematic review on cortical activity in postural and walking tasks. *Neurophoton*. 2017. 4: 41403.
- Hoshi Y., Tamura M.* Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. *Neurosci. Lett.* 1993. 150 (1): 5–8.
- Hudak J., Blume F., Dresler T., Haeussinger F.B., Renner T.J., Fallgatter A.J., Gawrilow C., Ehlis A.C.* Near-infrared spectroscopy-based frontal lobe neurofeedback integrated in virtual reality modulates brain and behavior in highly impulsive adults. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2017. 11: 425.
- Hyde D.C., Simon C.E., Ting F., Nikolaeva J.I.* Functional organization of the temporal–parietal junction for theory of mind in preverbal infants: A near-infrared spectroscopy study. *Journal of Neuroscience*. 2018. 38: 4264–4274.
- Kimmig A.-C.S., Dresler T., Hudak J., Haeussinger F.B., Wildgruber D., Fallgatter A.J., Ehlis A.C., Kreifelts B.* Feasibility of NIRS-based neurofeedback training in social anxiety disorder: behavioral and neural correlates. *Journal of Neural Transmission*. 2019. 126 (9): 1175–1185.
- Kober S.E., Wood G., Kurzmann J., Friedrich E.V.C., Stangl M., Wippel T., Våljamäe A., Neuper C.* Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback. *Biol. Psychol.* 2014. 95: 21–30.
- Kohl S.H., Mehler D.M.A., Lührs M., Thibault R.T., Konrad K., Sorger B.* The potential of functional near-infrared spectroscopy-based neurofeedback – a systematic review and recommendations for best practice. *Front Neurosci*. 2020. 14: 594.
- Koike T., Tanabe H.C., Sadato N.* Hyperscanning neuroimaging technique to reveal the two-in-one system in social interactions. *Neuroscience Research*. 2015. 90: 25–32.
- Lauritzen M., Gold L.* Brain function and neurophysiological correlates of signals used in functional neuroimaging. *J Neurosci*. 2003. 23.
- Leff D.R., Orihuela-Espina F., Elwell C.E., Athanasiou T., Delpy D.T., Darzi A.W., Yang G.Z.* Assessment of the cerebral cortex during motor task behaviors in adults: A systematic review of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *NeuroImage*. 2011. 54 (4): 2922–2936.
- León-Carrión J., León-Domínguez U.* Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Principles and neuroscientific applications. *Neuroimaging Methods*. Prof. Peter Bright (Ed.), 2012. ISBN: 978-953-51-0097-3, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/neuroimaging-methods/functional-nearinfrared-spectroscopy-fnirs-brain-studies-and-others-clinical-uses>
- Liao S.M., Culver J.P.* Near-infrared optical technologies to illuminate the status of the neonatal brain. *Current Pediatric Reviews*. 2014. 10 (1): 73–86.
- Liu Y., Piazza E.A., Simony E., Shewokis P.A., Onaral B., Hasson U., Ayaz H.* Measuring speaker – listener neural coupling with functional near-infrared spectroscopy. *Sci. Rep.* 2017. 7:43293.
- Lloyd-Fox S., Begus K., Halliday D., Pirazzoli L., Blasi A., Papademetriou M., Darboe M.K., Prentice A.M., Johnson M.H., Moore S.E., Elwell C.E.* Cortical specialization to social stimuli from the first days to the second year of life: A rural Gambian cohort. *Dev Cogn Neurosci*. 2016. 25: 92–104.
- Lloyd-Fox S., Blasi A., Elwell C.E.* Illuminating the developing brain: the past, present and future of functional near infrared spectroscopy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010. 34: 269–84.
- Lloyd-Fox S., Blasi A., Elwell C.E., Charman T., Murphy D., Johnson M.H.* Reduced neural sensitivity to social stimuli in infants at risk for autism. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 2013. 280.
- Lloyd-Fox S., Papademetriou M., Darboe M.K., Everdell N.L., Wegmuller R., Prentice A.M., Moore S.E., Elwell C.E.* Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to assess cognitive function in infants in rural Africa. *Sci. Rep.* 2014. 4: 4740.
- McDonald N.M., Perdue K.L.* The infant brain in the social world: Moving toward interactive social neuroscience with functional near-infrared spectroscopy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018. 87: 38–49.

- Marx A.M., Ehlis A.C., Furdea A., Holtmann M., Banaschewski T., Brandeis D., Rothenberger A., Gevensleben H., Freitag C.M., Fuchsberger Y., Fallgatter A.J., Strehl U. Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A pilot study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015. 8 (1038).
- Matusz P.J., Dikker S., Huth A.G., Perrodin C. Are We Ready for Real-world Neuroscience? *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2019. (3): 327–338.
- Mehnert J., Akhrif A., Telkemeyer S., Rossi S., Schmitz C.H., Steinbrink J., Wartenburger I., Obrig H., Neufang S. Developmental changes in brain activation and functional connectivity during response inhibition in the early childhood brain. *Brain Dev.* 2012. 35 (10): 894–904.
- Minagawa Y., Xu M., Morimoto S. Toward interactive social neuroscience: Neuroimaging real-world interactions in various populations. *The Japanese Psychological Research*. 2018. 60 (4): 196–224.
- Moriguchi Y., Sakata C. Development of Cognitive Shifting from Others' Behavior in Young Children: A Near-infrared Spectroscopy Study. *Developmental Neuropsychology*. 2019. 1–9.
- Morita T., Asada M., Naito E. Contribution of Neuroimaging Studies to Understanding Development of Human Cognitive Brain Functions. *Front. Hum. Neurosci.* 2016. 10: 464.
- Munakata Y., Casey B. J., Diamond A. Developmental cognitive neuroscience: progress and potential. *Trends Cogn. Sci.* 2004. 8; 122–128.
- Nagamitsu S., Yamashita Y., Tanaka H., Matsuishi T. Functional near-infrared spectroscopy studies in children. *Biopsychosocial Medicine* 2012. 6(1): 7.
- Orihuela-Espina F., Leff D.R., James D.R.C., Darzi A.W., Yang G.Z. Quality control and assurance in functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) experimentation *Phys. Med. Biol.* 2010. 55 (13): 3701–3724.
- Paret C., Goldway N., Zich C., Keynan J.N., Hendler T., Linden D., Kadosh K.C. Current progress in real-time functional magnetic resonance-based neurofeedback: Methodological challenges and achievements. *Neuroimage*. 2019. 116107.
- Patil A.V., Safaie J., Moghaddam H.A., Wallois F., Grebel R. Experimental investigation of NIRS spatial sensitivity. *Biomed. Opt. Express*. 2011. 2: 1478–1493.
- Pfeifer M.D., Scholkmann F., Labruyère R. Signal processing in functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): Methodological differences lead to different statistical results. *Front. Hum. Neurosci.* 2018. 11: 20801.
- Pinti P., Aichelburg C., Gilbert S., Hamilton A., Hirsch J., Burgess P., Tachtsidis I. A review on the use of wearable functional near-infrared spectroscopy in naturalistic environments. *Japanese Psychological Research*. 2018a. 60: 347–373.
- Pinti P., Aichelburg C., Gilbert S., Hamilton A., Hirsch J., Burgess P., Tachtsidis I. A review on the use of wearable functional near-infrared spectroscopy in naturalistic environments. *Jpn. Psychol. Res.* 2018, 2, 20801.
- Pinti P., Aichelburg C., Lind F., Power S., Swingler E., Merla A., Hamilton A., Gilbert S., Burgess P., Tachtsidis I. Using fiberless, wearable fNIRS to monitor brain activity in real-world cognitive tasks. *Journal of Visualized Experiments*. 2015. 106: 53336.
- Pinti P., Tachtsidis I., Hamilton A., Hirsch J., Aichelburg C., Gilbert S., Burgess P.W. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience. *Ann NY Acad Sci.* 2020 Mar; 1464 (1): 5–29. Epub 2018 Aug 7.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13948>
- Quaresima V., Ferrari M. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for assessing cerebral cortex function during human behavior in natural/social situations: A concise review. *Organ. Res. Methods* 2019a. 22: 46–68.
- Quaresima V., Ferrari M. A Mini-Review on Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS): Where Do We Stand, and Where Should We Go? *Photonics*. 2019b. 6: 87.
- Reindl V., Gerloff C., Scharke W., Konrad K. Brain-to-brain synchrony in parent-child dyads and the relationship with emotion regulation revealed by fNIRS-based hyperscanning. *Neuroimage*. 2018. 178: 493–502.
- Rupawala M., Dehghani H., Lucas S.J.E., Tino P., Cruse D. Shining a light on awareness: a review of functional near-infrared spectroscopy for prolonged disorders of consciousness. *Front. Neurol.* 2018 9: 350.
- Scarapicchia V., Brown C., Mayo C., Gawryluk J.R. Functional magnetic resonance imaging and functional near-infrared spectroscopy: insights from combined recording studies. *Front. Hum. Neurosci.* 2017. 11: 419.
- Schneider S., Christensen A., Haußinger F.B., Fallgatter A.J., Giese M. A., Ehlis A.C. Show me how you walk and I tell you how you feel – A functional near-infrared spectroscopy study on emotion perception based on human gait. *Neuroimage*. 2014. 85 (1): 380–390.
- Scholkmann F., Holper L., Wolf U., Wolf M. A new methodical approach in neuroscience: Assessing inter-personal brain coupling using functional near-

- infrared imaging (fNIRI) hyperscanning. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013. 7: 813.
- Scholkmann F., Kleiser S., Metz A.J., Zimmermann R., Pavia J.M., Wolf U., Wolf M.* A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage* 2014. 85: 6–27.
- Shamay-Tsoory S.G., Mendelsohn A.* Real-Life Neuroscience: An Ecological Approach to Brain and Behavior Research. *Perspectives on Psychological Science*. 2019. 174569161985635.
- Soltanlou M., Artemenko C., Ehlis A.-C., Huber S., Fallgatter A.J., Dresler T., Nuerk H-C.* Reduction but no shift in brain activation after arithmetic learning in children: a simultaneous fNIRS-EEG study. *Sci. Rep.* 2018a. 8: 1707.
- Soltanlou M., Sitnikova M.A., Nuerk H-C., Dresler T.* Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) in Studying Cognitive Development: The Case of Mathematics and Language. *Front. Psychol.* 2018b. 9: 277.
- Steinmayr R., Ziegler M., Trauble B.* Do intelligence and sustained attention interact in predicting academic achievement? *Learn. Individ. Differ.* 2010. 20, 14–18.
- Strangman G.E., Li Z., Zhang Q.* Depth sensitivity and source-detector separations for near-infrared spectroscopy based on the Colin27 brain template. *PLoS ONE* 2013. 8: e 66319.
- Suda M., Takei Y., Aoyama Y., Narita K., Sato T., Fukuda M., Mikuni M.* Frontopolar activation during face-to-face conversation: An in situ study using near-infrared spectroscopy. *Neuropsychologia*. 2010. 48 (2): 441–447.
- Tellis G., Tellis C.* Using functional near-infrared spectroscopy with fluent speakers to determine hemoglobin changes in the brain during speech and non-speech tasks. *NIR News*. 2016. 27: 4–7.
- Urakawa S., Takamoto K., Ishikawa A., Ono T., Nishijo H.* Selective medial prefrontal cortex responses during live mutual gaze interactions in human infants: an fNIRS study. *Brain Topogr.* 2015. 28: 691–701.
- Vannasing P., Florea O., González-Frankenberger B., Tremblay J., Paquette N., Safi D., Wallois F., Lepore F., Béland R., Lassonde M., Gallagher A.* Distinct hemispheric specializations for native and non-native languages in one-day-old newborns identified by fNIRS. *Neuropsychologia*. 2016. 84: 63–69.
- Vanderwert R.E., Nelson C.A.* The use of near-infrared spectroscopy in the study of typical and atypical development. *NeuroImage*. 2014. 85(1): 264–271.
- Villringer A., Planck J., Hock C., Schleinkofer L., Dirnagl U.* Near-infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci. Lett.* 1993. 154 (1–2): 101–104.
- Wilcox T., Biondi M.* fNIRS in the developmental sciences. *Wiley Interdisciplinary Review, Cognitive Science*. 2015. 6 (3): 263–283.
- Yücel M.A., Selb J.J., Huppert T.J., Franceschini M.A., Boas D.A.* Functional near-infrared spectroscopy: Enabling routine functional brain imaging. *Curr. Opin. Biomed. Eng.* 2017. 4: 78–86.

ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В БЛИЖНЕМ ИНФРАКРАСНОМ ДИАПАЗОНЕ В КОГНИТИВНОЙ НЕЙРОНАУКЕ РАЗВИТИЯ

М. А. Ситникова^{1,2,*}, С. Б. Малых^{3,**}

¹ Научно-проектный центр когнитивных нейронаук и нейротехнологий, Белгородский национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

² Российская академия образования, Москва, Россия

³ Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

*e-mail: furmanchuk@bsu.edu.ru

**e-mail: malykhsb@mail.ru

Функциональная спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне (fNIRS) известна как многогранный и многообещающий неинвазивный метод нейровизуализации, широко используемый в настоящее время в когнитивной нейронауке развития для изучения нейрональных механизмов, лежащих в основе умственной активности и процессов познания, социального взаимодействия и обучения на протяжении всей жизни. В этой статье основное внимание уделяется основным принципам технологии fNIRS, в том числе дизайну и реализации исследований и техники проведения измерений. Представлен подробный об-

зор сильных сторон и преимуществ fNIRS по сравнению с другими методами нейровизуализации. Одна из целей – проиллюстрировать преимущества fNIRS с помощью результатов недавних исследований в области изучения языковых компетенций, числового познания, исполнительных функций, эмоций, памяти, с особым акцентом на возможности проведения нейровизуализации в естественных условиях. Кроме того, предлагается обзор недавних исследований, а также обсуждение перспектив применения fNIRS с учетом актуальных тенденций в области наук о развитии: гиперсканирование (одновременные исследования нескольких субъектов); мультимодальные исследования (применение нескольких методов нейровизуализации в одном исследовании); тренировки нейробиоуправления для улучшения когнитивных функций у детей и взрослых; использование интерактивных иммерсивных стимулов и виртуальной реальности (VR) в когнитивной нейронауке развития. В статье обсуждаются недостатки и существенные ограничения в применении fNIRS у здоровых людей, а также возможные технические решения и методологические процедуры их преодоления.

Ключевые слова: развитие, когнитивная нейронаука развития, функциональная спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне, нейровизуализация

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821, 612.789

ПОЗДНИЕ КОМПОНЕНТЫ СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЯМИ
ПОТЕНЦИАЛОВ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И ВЗРОСЛЫХ
ПРИ ЧТЕНИИ СЛОВ

© 2021 г. Е. И. Гальперина^{1,2,*}, О. В. Кручинина^{1,2}, Е. П. Станкова², А. Н. Корнев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: galperina-e@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.11.2020 г.

После доработки 16.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Известно, что различия при чтении повторяющихся/новых слов у взрослых отражаются в компонентах связанных с событием потенциалов (ССП) N400 и P600, однако вопрос о функциональном значении этих компонентов и возрастной траектории их развития все еще остается открытым. Целью нашего исследования было оценить амплитуду и латентность компонентов N400 и P600 в ответ на повторяющиеся и новые слова в трех возрастных группах: у детей предпоздкового возраста ($N = 25$, 9–11 лет), подростков ($N = 17$, 12–14 лет) и взрослых ($N = 22$, 18–36 лет). Возрастные различия амплитуды были выявлены для компонента N400, усредненного по отведениям F_3 , F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 , и компонента P600, усредненного по отведениям P_3 , P_z , P_4 , различий по латентности выявлено не было. Сравнение амплитуды усредненных СПП на повторяющиеся и новые слова выявило различия у всех возрастных групп: у детей во временном интервале 750–850 мс, у подростков во временном интервале 650–750 мс, а у взрослых – в интервале 600–800 мс. При этом во всех возрастных группах амплитуда P600 на повторяющееся слово выше, чем на новое. Для N400 различия в ответ на повторяющееся и новое слова выявлены только в группе взрослых: латентность на новое слово меньше, чем на повторяющееся. По-видимому, процесс сопоставления новой и ранее предъявленной вербальной зрительной информации многостадийный. Эти стадии формируются на разных этапах онтогенеза и отражаются в разных компонентах СПП. Сначала проявляются различия между повторяющимся и новым словом по компоненту P600: в 12–14 лет паттерн различий аналогичен таковому у взрослых. В то время как различия по компоненту N400 в детском и подростковом возрасте не выявляются и присутствуют только у взрослых.

Ключевые слова: СПП, дети, подростки, чтение, N400, P600, слова

DOI: 10.31857/S0044467721040031

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования показали, что овладение элементарными навыками чтения (декодированием) происходит на протяжении первых 3–4 лет обучения (Maionchi-Pino et al., 2009; Безруких, Крещенко, 2011; Корнев и др., 2019). Примерно начиная с 4–5-го года обучения у детей особенно активно формируются навыки смысловой обработки текста, что продолжается до конца подросткового возраста, а во многих случаях и в юношеском возрасте (Корнев,

2006). Одновременно в процессе созревания мозга происходит изменение объема и толщины серого вещества, площади поверхности коры больших полушарий мозга (Giedd et al., 1999, 2006, Wierenga et al., 2014; Ducharme et al., 2015; Mills et al., 2016; Vijayakumar et al., 2016), синаптический прунинг (Huttenlocher et al., 1982), а также усиление синаптической передачи (Singh, Su, 2013; Toffoletto, et al., 2014; Rossetti, et al., 2016). Происходящие изменения влияют на нейрофизиологическое обеспечение когнитивных процессов,

отражаясь в изменениях амплитуды, латентности и длительности многих компонентов вызванных потенциалов (ВП) и связанных с событием потенциалов (ССП) (Holcomb, et al., 1992; Atchley et al., 2006; McNealy et al., 2009; Venau, 2011; Maurer et al., 2006; Сороко и др., 2018; Портнова и др., 2014). Процесс взросления, таким образом, представляет собой, с одной стороны, создание новых связей и новых функциональных систем, а, с другой стороны, некоторую реорганизацию уже существующих систем. Существуют свидетельства изменения стратегий выполнения одних и тех же когнитивных задач с возрастом (Castel et al., 2011; Seassau, Vucci, 2013). Важно понимать, что внешняя схожесть деятельности у детей и взрослых может иметь несколько отличающуюся системную организацию. Например, при чтении текста увеличивается вклад процессов антиципации и селективности у взрослых по сравнению с детьми (Federmeier, 2007). В нашей работе мы сравнивали нейрофизиологические механизмы чтения и дискриминации отдельных слов у детей младшего школьного возраста, подростков и взрослых по данным ССП. В эксперименте моделировалась ситуация, весьма близкая к той, что происходит в процессе чтения текста: чтение слов и сопоставление их с предыдущими прочитанными словами с опорой на рабочую память. Испытуемым в процесс чтения была поставлена задача сопоставления воспринимаемого слова с двумя только что прочитанными словами. Соответственно сложившимся представлениям об операциональном обеспечении чтения слов, этот процесс включает зрительное распознавание слов, актуализацию фонологической структуры слова и возможное (необязательное) сопоставление с ментальным лексиконом (Frost, 1998; Fiebach et al., 2002). Также в соответствии с дизайном эксперимента от испытуемого требовалось сравнение отдельно предъявленного слова с двумя ранее прочитанными словами и принятия решения о том, присутствовало ли данное слово среди первых двух.

Ранее было показано, что анализ формы слова начинается на 250-й мс от начала предъявления слова (Tarkiainen et al., 2002), а обращение к ментальному лексикону происходит позже. Компонент ССП N400 (250–500 мс) отражает манипуляции с лексическими переменными, такими как семантическая

вероятность, лексическая частотность и лексическая близость, и наблюдается как у взрослых, так и у детей (Friederici, 2004, Crandall, 2010; Kutas, Federmeier, 2011). Компонент N400 может отражать общий процесс, вызванный потенциально значимым стимулом. Височные, префронтальные области и передняя поясная извилина интегрированы в распределенную кортикальную сеть и могут обеспечивать специализированные вклады различных факторов, в том числе таких как частота, повторение или семантические ассоциации, контекст и более широкий дискурс (Kutas, Federmeier, 2011). Эти процессы в ходе конструирования значения, которое наилучшим образом соответствует данному контексту, могут происходить как параллельно, так и запускать друг друга, т.е. быть взаимозависимыми.

Функциональное значение компонента P600 весьма разнообразно, появление этого пика показано при включении в синтаксические конструкции различного рода ошибок, включая ошибки субкатегоризации, числа, времени, пола, падежной согласованности и др. (см. обзор Gouvea et al., 2010). Кроме того, компонент P600 связывают с таким процессом обработки, как реанализ (Friederici, 1995; Canseco-Gonzalez, 2000), а также повышенные потребности рабочей памяти при обработке сложных предложений, а амплитуда P600 отражает “сложность синтаксической интеграции” (Kaan et al., 2000). Кроме того, P600 связывают с глобальными процессами повторной обработки информации, когда ожидания, основанные на правилах, не соблюдаются (Schmidt-Kassow, Kotz, 2009).

В контексте сопоставления слов с ранее прочитанным, значение компонентов N400 и P600 относят к таким процессам памяти, как узнавание и вспоминание (*familiarity and recollection*) (Mandler et al., 2010). Узнаванием считается субъективное переживание того, что стимул встречался раньше, при невозможности вспомнить какую-либо контекстную информацию относительно данного стимула. Вспоминание, напротив, позволяет восстановить качественную информацию о происходящем событии, например, где и когда оно произошло (Yonelinas, 2010). Узнавание ассоциируют с негативной волной, имеющей максимум во фронтальных отведениях, которая начинается примерно через 300 мс после предъявления стимула, а воспомина-

ние — с позитивной волной, имеющей максимум в париетальных отведениях и начинающейся примерно через 500 мс после предъявления стимула (Woodruff et al., 2006). Таким образом, если процессы восприятия и сличения только что прочитанного и ранее предъявленного слова отличаются у детей, подростков и взрослых, то эти отличия вероятнее всего найдут свое отражение в изменениях параметров компонентов N400 с фронтально-центральной локализацией и P600 — с центрально-париетальной. Примечательно, что достоверных различий в топографическом распределении, амплитуде и латентности P600 при сопоставлении детей 8–15 лет и взрослых не выявлено (Atchley et al., 2006), тогда как они описаны для компонента N400 (Holcomb et al., 1992; Friederici, 2006). Локализация N400 у детей не ограничивается затылочными и центрально-париетальными отведениями, как у взрослых (Holcomb et al., 1992), а захватывает лобные области (Friederici, Nahne, 2001, Atchley et al., 2006). Эти данные позволили предположить, что различия компонентов N400 и P600, связанные с дискриминацией стимула, формируются в онтогенезе не одновременно. Цель работы — проверить эту гипотезу и оценить онтогенетические изменения различий компонентов N400 и P600 ССП при зрительном предъявлении новых и повторяющихся слов у детей, подростков и взрослых.

МЕТОДИКА

Испытуемые

В исследовании приняли участие дети 9–11 лет (средний возраст = 9.9 ± 0.7 , $N = 25$, 10 мальчиков), подростки 12–14 лет (средний возраст = 12.9 ± 0.8 , $N = 17$, 8 мальчиков) и взрослые (средний возраст 23.5 ± 5.7 , $N = 22$, 7 мужчин). Дети и подростки обучались в государственных общеобразовательных школах, взрослые имели высшее образование или обучались в ВУЗах. Родным языком для всех испытуемых был русский. Родители (законные представители) несовершеннолетних участников исследования представили добровольное письменное информированное согласие, подписанное ими после разъяснения им потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования. Все испытуемые участвовали в исследованиях добровольно. Все исследования проведены в соответствии с принципами

биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по этике биомедицинских исследований ИЭФБ РАН.

Психологическое тестирование

Оценка невербального интеллекта производилась с использованием методики теста Кеттелла (Cattell, 1973).

Оценка показателей рабочей памяти производилась на основе субтеста на повторение цифровых рядов (в прямом и обратном порядке) методики Д. Векслера — тест WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) в адаптированной и стандартизированной версии (Филимоненко, Тимофеев, 1994). В качестве интегральной оценки приведен суммарный показатель результатов двух тестов.

Скорость чтения и качество понимания текста оценивали только у детей и подростков по методике СМИНЧ (Корнев, Ишимова, 2010). Методика СМИНЧ включает 2 текста, различающихся по уровню сложности, и позволяет оценить следующие параметры: скорость чтения, число ошибочно прочитанных слов, качество понимания текста, коэффициент техники чтения (КТЧ). Объем каждого текста около 200 слов. Понимание оценивалось по количеству верных ответов на 10 стандартных вопросов к фрагменту текста объемом в 95–110 слов. В соответствии с методикой для учащихся 3-го класса нормальная скорость чтения должна превышать 54 слова в мин, КТЧ больше 85; 4-го класса — 74 слова в мин, КТЧ больше 87, 5-го класса — 80 слов в мин, КТЧ больше 88, 6-го класса — 84 слова в мин, КТЧ больше 90.

Все вышеописанные тесты выполнялись с целью установить соответствие развития детей и подростков возрастной норме.

Стимульный материал

Тест чтения слов в парадигме дискриминационного выбора содержал три типа стимулов: первый стимул содержал 2 слова (существительных в именительном падеже, из 2–3 слогов, частотность в корпусе письменного русского языка (<https://ruscorpora.ru/new/>) не менее 10 ipm, например, “крокодил бегемот”), второй стимул — существительное в именительном падеже, которое могло повто-

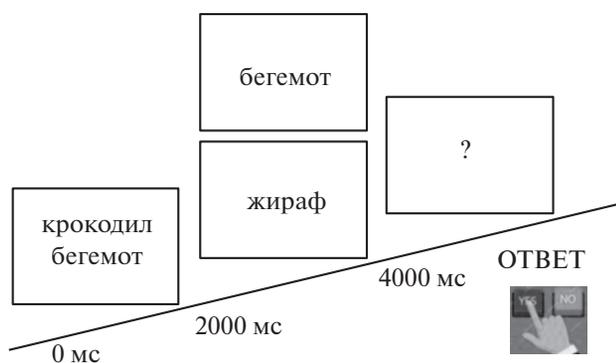


Рис. 1. Структура пробы и временная последовательность событий в тесте дискриминации слов.

Fig. 1. Structure and timing in a discrimination task.

рять любое из первой пары (например, “крокодил”), либо быть новым (например, “верблюд”), третий стимул — знак вопроса, после появления которого испытуемый должен был дать ответ, нажав на соответствующую кнопку (рис. 1). Длительность каждого стимула составляла 2000 мс, интервал между 1-м и 2-м, 2-м и 3-м стимулами варьировал от 0 до 300 мс, таким образом, длительность пробы составляла от 6000 до 6600 мс. Данная парадигма исследования позволяет анализировать отдельно каждый этап чтения: 1) чтение первых двух слов; 2) чтение повторяющегося слова и 3) чтение нового слова.

Процедура исследования

В ходе предварительного обследования у испытуемых оценивали показатели чтения, рабочей памяти и интеллекта. В случае, если эти показатели соответствовали возрастной норме, испытуемый принимал участие в ЭЭГ-исследовании, в ходе которого он выполнял тест дискриминации стимулов. В ходе тренировочной серии, целью которой было усвоение инструкции, испытуемым предъявлялось по 5 проб каждого типа. Экспериментальная серия содержала по 70 проб каждого типа, количество проб лимитировано допустимой для детей продолжительностью исследования, которая не должна превышать 25 мин, включая тренировочную сессию и запись фоновой ЭЭГ. Стимулы предъявлялись на экране монитора (Dell P2213, размер видимой области по диагонали — 55.88 см), расположенного на расстоянии 1 м от глаз испытуемого. Шрифт — 36, Arial, черный шрифт на

белом фоне, контраст изображения 50%. Угол обзора соответствовал оптимальным углам от -15° до 15° (Чулков, 2011). Парные стимулы располагались по центру экрана один под другим, одиночные располагались по центру экрана. Уровень освещенности помещения — 200–300 Лк.

Во время выполнения теста проводилась регистрация монополярной ЭЭГ от 19 электродов, расположенных по системе 10/20 ($Fp_1, Fp_2, F_3, F_z, F_4, F_7, F_8, C_3, C_z, C_4, T_3, T_4, T_5, T_6, P_3, P_z, P_4, O_1, O_2$), с использованием общегло усредненного референтного монтажа, заземляющий электрод располагался на голове испытуемого в области вертекса. Для регистрации ЭЭГ использован электроэнцефалограф Нейровизор БММ NVX 52 фирмы Neurobotics (Зеленогорск, Россия). Сопротивление электродов не превышало 10 кОм. ЭЭГ регистрировалась в полосе 0.53–50 Гц, частота дискретизации составляла 500 Гц, сетевой фильтр 45–55 Гц. Для регистрации движений глаз и морганий использовали биполярное отведение с расположением электродов в районе височного угла глаза и верхнего края глаза.

Анализ поведенческих данных

По результатам выполнения испытуемым теста чтения слов рассчитывали следующие показатели: а) процент правильных ответов — количество верно принятых решений, включает преждевременные нажатия; б) процент преждевременных нажатий — количество правильных ответов при нажатии на кнопку до появления знака вопроса; в) процент правильных нажатий — количество верно принятых решений, в которых испытуемый своевременно (после знака вопроса) нажал на кнопку; д) время реакции — время, прошедшее между появлением знака вопроса и нажатием на кнопку (рассчитывалось на основе правильных нажатий).

Статистический анализ производили в пакете программ IBM SPSS Statistics, версия 26. Соответствие распределения нормальному определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Поскольку не все исследованные параметры подчинялись закону нормального распределения, то достоверность различий перечисленных выше показателей в трех возрастных группах оценивали с помощью непараметрического *H*-критерия Краскела—Уол-

лиса. Апостериорные сравнения проводились с помощью U -критерия Манна–Уитни, применялась поправка Бонферрони на количество сравнений (три возраста между собой). В тексте приведены средние значения показателей и 95%-й доверительный интервал для среднего.

Анализ ЭЭГ данных

Обработку ЭЭГ и расчет ССП производили в программе “WinEEG” (версия 2.140.113). Для удаления глазодвигательных артефактов и миограммы был использован метод независимых компонент (Chaumon et al., 2015). Фрагменты записи, содержащие другие виды артефактов, удалялись из обработки на основе визуального анализа. Из усреднения также исключались пробы, ошибочно дискриминированные испытуемым, и пробы с преждевременным нажатием. Расчет вызванных потенциалов производили для второго стимула пробы (повторяющееся/новое слово) для каждого из 19 отведений (для построения топограмм распределения амплитуды пиков вызванного ответа). Для каждой пробы производилась коррекция изолинии. Расчет вызванных потенциалов производили на интервале от 300 мс до предъявления стимула до 1000 мс после предъявления стимула (всего 1300 мс). На этом интервале выделяли для последующего анализа два пика после предъявления стимула: N400 и P600. Интервалы для расчета компонент N400 и P600 брали в соответствии с литературными данными (Hoeks et al., 2004; Kim, Osterhout, 2005; Nieuwland, van Berkum, 2005; Kutas, Federmeier, 2011; Delogu et al., 2019) и на основе визуальной оценки: соответственно, 350–550 и 550–900 мс после предъявления стимула.

Для статистического анализа ССП компонент N400 усредняли по 6 отведениям ЭЭГ ($F_3, F_z, F_4, C_3, C_z, C_4$), а P600 – по 3 отведениям (P_3, P_z, P_4). Выбор каналов для усреднения производили на основе локализации максимума ответа в соответствующем временном окне. Пиковые амплитуды вычисляли для каждого испытуемого отдельно: для N400 – это максимальное значение амплитуды сигнала во временном окне 350–550 мс, а для P600 – 550–900 мс. Кроме того, для каждого значения пиковой амплитуды определялась латентность. В тексте приведены средние значения показателей и 95%-й доверитель-

ный интервал для среднего. Соответствие распределения нормальному определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку не все исследованные параметры подчинялись закону нормального распределения, то достоверность межгрупповых различий амплитуд и латентностей пиков, вычисленных для каждого испытуемого отдельно, оценивали с помощью непараметрического H -критерия Краскела–Уоллиса. Апостериорные сравнения проводились с помощью U -критерия Манна–Уитни, применялась поправка Бонферрони на количество сравнений. Амплитуды и латентности пиков на повторяющиеся и новые слова сравнивали попарно внутри каждой возрастной группы с использованием непараметрического T -критерия Вилкоксона для связанных выборок с последующей корректировкой уровня значимости на количество возрастных групп (3) и количество сравниваемых показателей (2, амплитуда и латентность).

Помимо сравнения пиковых амплитуд внутри каждой группы сопоставляли средние амплитуды компонент ССП на повторяющееся и новое слово на последовательных интервалах длительностью 50 мс с помощью T -критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для пика N400 был исследован интервал от 350 до 550 мс, на котором располагалось четыре “эпохи” по 50 мс (350–400, 400–450, 450–500, 500–550 мс). Для пика P600 был изучен интервал от 600 до 900 мс, на котором располагалось шесть “эпох” по 50 мс. Применяли поправку Бонферрони для корректировки уровня значимости гипотезы на количество сравнений. Статистический анализ производили в пакете программ IBM SPSS Statistics, версия 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поведенческие данные

Анализ чтения текстов по методике СМИНЧ выявил, что хотя скорость чтения у детей 9–11 лет была ниже, чем у подростков 12–14 лет (87.98 ± 29.04 и 133.07 ± 24.32 слов в мин соответственно, $H = 15.560$, $p < 0.001$), однако характеристики понимания прочитанных текстов в этих группах не различались, коэффициент техники чтения, учитывающий как скорость чтения, так и понимание прочитанного, составлял 100.8 и 103.6 соответственно. Таким образом, по всем ис-

Таблица 1. Процент правильных ответов, корректных нажатий и преждевременных реакций у детей, подростков и взрослых при выборе повторяющегося или нового слова**Table 1.** Percentage of correct answers, correct clicks and advanced reactions in children, adolescents and adults during discrimination of old/new word

	% правильных ответов	% преждевременных ответов	% правильных нажатий	время реакции ответа на стимул (мс)
Повторяющееся слово				
дети 9–10 лет	90.745 ± 3.799	6.014 ± 2.295	84.731 ± 4.752	675.948 ± 63.229
подростки 12–14 лет	96.322 ± 2.236	2.001 ± 1.234	94.322 ± 2,511	674.235 ± 82.628
взрослые	97.515 ± 1.466	1.223 ± 0.761	96.292 ± 1.617	618.730 ± 62.248
Новое слово				
дети 9–10 лет	90.243 ± 3.836	3.915 ± 1.874	86.329 ± 4.331	742.430 ± 71.810
подростки 12–14 лет	95.248 ± 2.805	1.746 ± 0.983	93.502 ± 3.305	745.525 ± 96.083
взрослые	97.440 ± 1.662	0.376 ± 0.221	97.065 ± 1.661	664.239 ± 73.346

Примечание: приведены средние значения и 95%-й доверительный интервал для среднего.

Note: the average values and the 95% confidence interval for the mean are given.

следованным показателям дети и подростки соответствовали возрастной норме.

Средние показатели интеллекта, оцениваемого по методике Кеттелла, в группах детей, подростков и взрослых также соответствовали возрастной норме и составили соответственно 115.889 ± 11.14 ; 106.929 ± 13.58 ; 117.3 ± 13.3 . Объем рабочей памяти у детей, подростков и взрослых оценивался на основе субтеста методики Векслера “повторение цифровых рядов” (в прямом и обратном порядке). Интегральный показатель выполнения субтеста составил соответственно 8.3 ± 1.3 ; 9.9 ± 2.1 и 12.1 ± 4.5 . С использованием критерия Краскела–Уоллиса выявлены значимые различия между возрастными группами ($\chi^2_{(2)} = 30.341$, скорректированный $p = 0.001$), при этом нет достоверных отличий между детьми и подростками, однако обе группы детей отличаются от взрослых ($U = 40.50$, $p = 0.000$ и $U = 83.50$, $p = 0.000$ соответственно).

Испытуемые всех возрастных групп успешно справились с дифференциацией повторяющегося или нового слова (табл. 1). Процент ошибочных ответов не превышал 2.5% у взрослых, 4% у подростков и 9.5% у детей 9–11 лет. При анализе результатов выполнения теста с использованием критерия Краскела–Уоллиса выявлены значимые различия между возрастными группами в показателях реакции на предъявление повторяю-

щегося слова по проценту правильных ответов ($\chi^2_{(2)} = 13.889$, скорректированный $p = 0.003$) и корректных нажатий ($\chi^2_{(2)} = 16.338$, $p = 0.001$), а также на предъявление нового слова по проценту правильных ответов ($\chi^2_{(2)} = 13.334$, $p = 0.003$), корректных ($\chi^2_{(2)} = 20.597$, $p = 0.001$) и преждевременных ($\chi^2_{(2)} = 19.813$, $p = 0.001$) нажатий. Процент правильных ответов на повторяющееся слово у детей 9–11 лет был достоверно ниже, чем у подростков ($U = 115.00$, скорректированный $p = 0.03$) и взрослых ($U = 110.50$, $p = 0.000$), как и процент корректных нажатий ($U = 105.00$, $p = 0.01$ и $U = 96.50$, $p = 0.000$ соответственно), по проценту преждевременных нажатий достоверных различий выявлено не было. При выборе нового слова процент правильных ответов и корректных нажатий у детей 9–11 лет был достоверно ниже, чем у взрослых ($U = 106.50$, $p = 0.001$; $U = 70.00$, $p = 0.001$ соответственно). Кроме того, при выборе нового слова дети и подростки достоверно отличались по проценту преждевременных нажатий от взрослых ($U = 86.50$, $p = 0.001$ и $U = 94.00$, $p = 0.01$ соответственно), что может свидетельствовать о незрелой системе управляющих функций у детей и подростков. Не выявлено достоверных возрастных отличий по времени реакции ни на предъявление повторяющегося, ни нового слова. Поскольку у испытуемого не было за-

дачи нажимать как можно быстрее, строго говоря, этот показатель нельзя считать напрямую связанным со скоростью принятия решения.

Между двумя типами проб (повторяющееся/новое слово) достоверные отличия выявлены только по времени реакции: у взрослых (критерий знаковых рангов Уилкоксона $Z = -3.425$, скорректированный $p = 0.004$), подростков ($Z = -3.148$, $p = 0.008$) и детей ($Z = -3.350$, $p = 0.004$) время реакции на новое слово меньше.

Анализ связанных с событием потенциалов

Анализ топограмм вызванных ответов показал, что локализация компонента N400 имеет сходный характер во всех возрастных группах, захватывая лобные отделы с максимумом в F_z для повторяющегося слова (рис. 2 (а), I), и слегка смещается в сторону C_z у подростков и взрослых в ситуации предъявления нового слова (рис. 2 (б), I). Поэтому для анализа компонента N400 производили усреднение по отведениям $F_3, F_4, F_z, C_3, C_4, C_z$. Максимум амплитуды P600 наблюдался во временном интервале 700–800 мс в P_z у детей и подростков при предъявлении повторяющегося слова (рис. 2 (а), III) и был смещен вправо при предъявлении нового слова (рис. 2 (б), III). У взрослых небольшая правосторонняя латерализация наблюдалась в обоих случаях на интервале 600–700 мс (рис. 2, II). Поэтому для анализа компонента P600 производили усреднение по отведениям P_3, P_z, P_4 .

Возрастные различия

Межгрупповой анализ значений максимальной амплитуды пиков N400 и P600, определенных индивидуально у каждого испытуемого, показал, что с возрастом амплитуда обоих исследуемых компонентов ССП уменьшается. Это справедливо как для предъявления повторяющегося, так и нового слова (табл. 2). Значения χ^2 (при $p < 0.001$ на повторяющееся слово N400 – $\chi^2_{(2)} = 26.084$, P600 – $\chi^2_{(2)} = 30.354$) и результаты апостериорных сравнений показали, что максимальная амплитуда компонентов N400 и P600 в ответ на предъявление повторяющегося слова не различалась достоверно между детьми и подростками, в то же время были выявлены достоверные ($p < 0.001$) отличия между детьми и

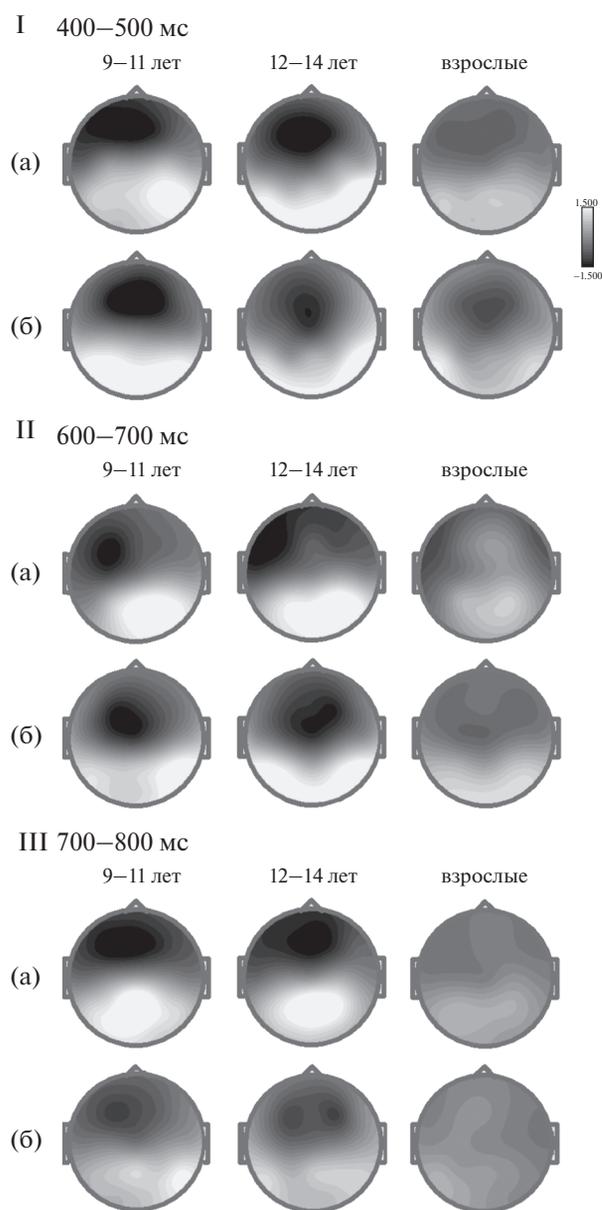


Рис. 2. Топографическое распределение эффектов N400 (усреднено по отведениям $F_3, F_4, F_z, C_3, C_4, C_z$ на интервале 400–500 мс (I)) и P600 (усреднено по отведениям P_3, P_z, P_4 на интервалах 600–700 (II) и 700–800 (III) мс) при чтении повторяющегося (а) и нового (б) слов в группах детей, подростков и взрослых.

Fig. 2. Topographic distribution of N400 (averaged $F_3, F_4, F_z, C_3, C_4, C_z$ at the interval 400–500 ms (I)) and P600 (averaged P_3, P_z, P_4 at intervals 600–700 (II) and 700–800 (III) ms) during reading repetitive (a) and new (b) words in children, adolescents and adults.

взрослыми (N400 – $U = 53.000$; P600 – $U = 44.000$), а также между подростками и взрослыми ($U = 48.000$, $U = 34.000$ соответ-

Таблица 2. Значения амплитуды (мкВ) и латентности (мс) пиков N400 и P600 у детей, подростков и взрослых
Table 2. Values of amplitude (μV) and latency (ms) of N400 and P600 peaks in children, adolescents and adults

	N400		P600	
	Амплитуда, мкВ	Латентность, мс	Амплитуда, мкВ	Латентность, мс
Ответ на повторяющееся слово				
Дети	-2.439 ± 0.337	474.080 ± 25.077	4.060 ± 0.709	748.000 ± 43.887
Подростки	-2.312 ± 0.472	470.118 ± 30.087	3.281 ± 0.579	731.765 ± 42.501
Взрослые	-1.130 ± 0.266	486.909 ± 33.193	1.643 ± 0.260	$688.000 \pm 32,527$
Ответ на новое слово				
Дети	-2.931 ± 0.431	470.720 ± 23.767	3.691 ± 0.771	736.160 ± 43.026
Подростки	-2.198 ± 0.343	462.588 ± 30.703	2.409 ± 0.629	686.353 ± 55.619
Взрослые	-1.420 ± 0.204	441.091 ± 25.600	1.328 ± 0.266	674.546 ± 47.432

Примечание: приведены средние значения и 95%-й доверительный интервал для среднего.
Note: the average values and the 95% confidence interval for the mean are given.

ственно). Что касается нового слова, то амплитуда пика N400 достоверно различалась между всеми группами испытуемых ($\chi^2_{(2)} = 31.866$, $p < 0.001$), тогда как амплитуда P600 ($\chi^2_{(2)} = 24.777$, $p < 0.001$) различалась только между детьми и взрослыми ($U = 59.500$, $p < 0.001$) и между взрослыми и подростками ($U = 74.500$, $p = 0.004$), однако наблюдалась тенденция к отличиям между подростками и детьми (скорректированный $p = 0.08$). Достоверных межвозрастных различий латентности пиков N400 и P600 для каждого типа стимулов выявлено не было.

Отличия, связанные с заданием

Внутригрупповые сравнения максимальной амплитуды пика N400 не выявили достоверных различий ответа на повторяющееся и новое слово ни в одной из возрастных групп (рис. 3, I). Средние значения амплитуды ответов на интервалах 350–400, 400–450, 450–500 и 450–550 мс не различались у детей и подростков. Однако в группе взрослых были выявлены различия на интервалах 350–400 мс ($Z = -2.549$, скорректированный $p = 0.044$) и 400–450 мс ($Z = -2.906$, скорректированный $p = 0.016$). Различия в латентности пика N400 между двумя типами стимулов не проявлялись у детей и подростков, а были обнаружены только в группе взрослых: латентность

пика N400 в ответ на новое слово достоверно меньше, чем на повторяющееся, $Z = -2.640$, скорректированный $p = 0.048$.

Внутригрупповые межстимульные различия амплитуды P600 во всех возрастных группах оценивали двумя способами: по индивидуальным амплитудам пика, а также по средним значениям амплитуды в последовательных окнах по 50 мс. По амплитудам пика различия между стимулами были выявлены в группах подростков и взрослых, по средним значениям — во всех группах испытуемых. При этом пиковая амплитуда ответа, вызванного повторяющимся словом, была достоверно выше, чем амплитуда ответа, вызванного новым словом (табл. 2). Достоверность отличий оценивалась T -критерием Вилкоксона для связанных выборок, для подростков $Z = -2.911$, скорректированный $p = 0.024$, для взрослых $Z = -2.841$, скорректированный $p = 0.030$. В группе детей достоверных отличий максимальной амплитуды пика P600 между двумя типами стимулов выявлено не было. Достоверных отличий латентности пика P600 в ответ на повторяющееся и новое слово не было выявлено ни в одной из возрастных групп.

При сопоставлении средней амплитуды P600 на повторяющееся и новое слово на последовательных временных интервалах от 600 до 900 мс с шагом 50 мс выявлены интервалы отличий для разных возрастных групп

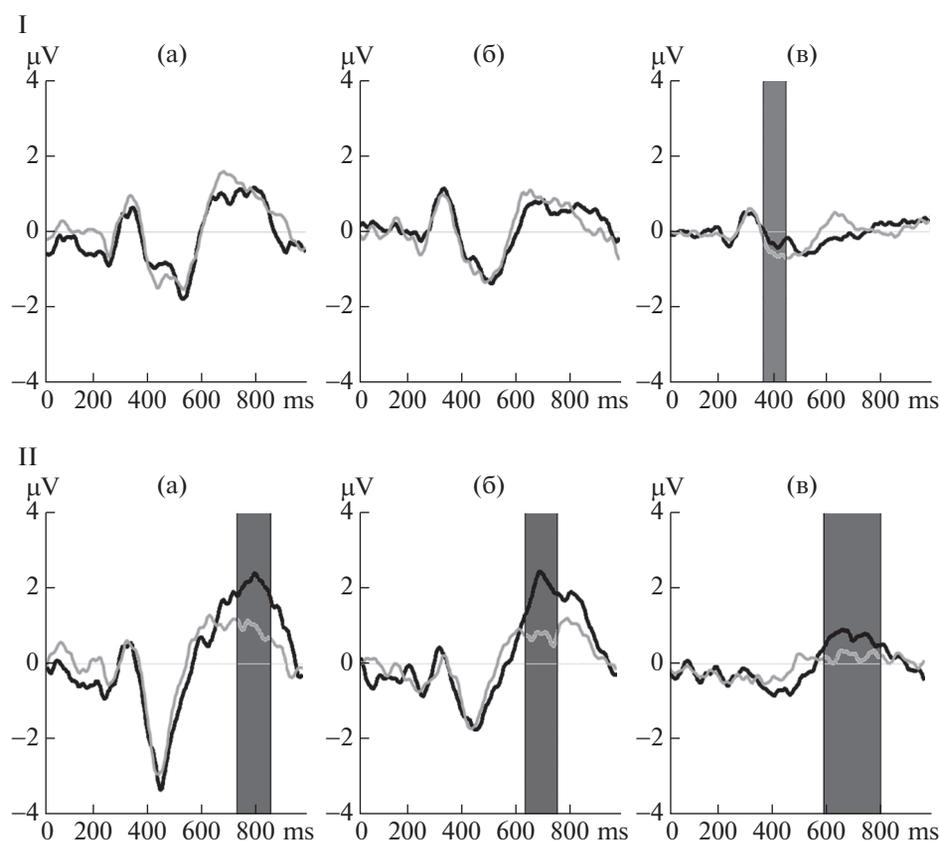


Рис. 3. Различия вызванного ответа (I) – N400 (усредненного по отведениям $F_3, F_4, F_z, C_3, C_4, C_z$), (II) – P600 (усредненного по отведениям P_3, P_z, P_4) на предъявление повторяющегося (черный цвет) и нового (серый цвет) слов в группах детей (а), подростков (б) и взрослых (в). Выделены интервалы достоверных различий. По оси абсцисс время от начала предъявления стимула (мс), по оси ординат – амплитуда ответа (мкВ).

Fig. 3. (I) – N400 (averaged over leads $F_3, F_4, F_z, C_3, C_4, C_z$), (II) – P600 (averaged over leads P_3, P_z, P_4) differences to repeated (black) or new (grey) words in children (a), adolescents (б) and adults (в). Intervals of significant differences are marked. The abscissa is the time from the beginning of the stimulus presentation (ms), the ordinate is the response amplitude (μ V).

(табл. 3, рис. 3, II). Так, у детей с использованием непараметрического T -критерия Вилкоксона для связанных выборок выявлены

различия (при $p < 0.01$) на интервалах от 750 до 850 мс, у подростков – 650–750 мс, а у взрослых – 600–800 мс.

Таблица 3. Различия вызванного ответа P600 (усредненного по отведениям P_3, P_z, P_4) на повторяющееся и новое слово в группах детей, подростков и взрослых

	600–650 мс	650–700 мс	700–750 мс	750–800 мс	800–850 мс
9–11 лет	$Z = 0.444$ $p = 1.314$	$Z = 1.224$ $p = 0.442$	$Z = 1.682$ $p = 0.186$	$Z = 2.597$ $p = 0.014$	$Z = 3.216$ $p = 0.002$
12–14 лет	$Z = 1.302$ $p = 0.386$	$Z = 3.243$ $p = 0.002$	$Z = 3.337$ $p = 0.002$	$Z = 2.249$ $p = 0.050$	$Z = 2.438$ $p = 0.030$
взрослые	$Z = 3.263$ $p = 0.002$	$Z = 3.685$ $p = 0.000$	$Z = 3.230$ $p = 0.002$	$Z = 2.873$ $p = 0.008$	$Z = 2.224$ $p = 0.052$

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возрастные различия

Результаты проведенного исследования показали, что с возрастом происходит, с одной стороны, упрочение навыка чтения слов, которое выражается в снижении ошибочных и преждевременных нажатий, увеличении скорости чтения, а, с другой стороны, происходит созревание нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих этот процесс, выражающееся в изменении характеристик вызванного ответа. Так, при предъявлении как повторяющихся, так и новых слов, происходит снижение амплитуды компонентов N400 и P600 с возрастом (табл. 2). Это соотносится с литературными данными об уменьшении величины как этих (Holcomb et al., 1992; Hahne et al., 2004; Atchley et al., 2006; McNealy et al., 2009; Venau, 2011), так и более ранних (Maurer et al., 2006; Сороко и др., 2018; Портнова и др., 2014) компонентов вызванного ответа с возрастом при обработке вербальной и невербальной информации. Снижение амплитуды может отражать снижение потенциала постсинаптических нейронов, активацию меньшего числа нейронов популяции, а также снижение временной синхронности генерации в популяции нейронов (Kutas, Federmeier, 2011). Это обусловлено, с одной стороны, “общими” процессами, связанными с развитием мозга как таковым. К ним можно отнести, например, изменения объема серого вещества мозга (Whitford et al., 2007) и изменение толщины костей черепа, которые приводят к снижению амплитуды (Ставцев и др., 2007) и мощности ЭЭГ-сигнала (Фарбер и соавт., 1990). С другой стороны, по мере становления навыка происходят существенные структурно-функциональные перестройки нейронной организации мозга, формирование нейронных ансамблей и связей внутри и между ними (Фарбер и др., 1990), приводящие к возрастной минимизации функций (Шеповальников и др., 1991).

В контексте данного исследования обращает на себя внимание тот факт, что возрастные различия между детьми и подростками менее выражены, чем различия между подростками и взрослыми. На наш взгляд, отчасти это может быть обусловлено траекторией развития серого вещества коры лобной и теменной долей мозга. Показано, что с 9 до 13 лет объем серого вещества изменяется не-

значительно, а после этого возраста начинает уменьшаться (Giedd et al., 1999), в основном за счет изменения объема нейрона и количества синаптических контактов, что приводит к снижению синхронизации работы нейронов, участвующих в вызванном ответе (Whitford et al., 2007). С другой стороны, снижение амплитуды может быть связано с упрочением навыка чтения и ростом языковой компетенции. Так, уменьшение амплитуды N400 наблюдается у детей и взрослых, имеющих более высокие показатели языковых способностей (Neville et al., 1993; Weber-Fox et al., 2003; Hampton, Weber-Fox, 2013).

Различия, связанные с заданием

В нашем исследовании испытуемый должен был читать слово, а затем сопоставлять его с ранее прочитанными словами. Данные о временном ходе обработки слов (Marinković, 2004) показывают, что у взрослых понимание слова происходит примерно через 400 мс после начала его предъявления. Таким образом, мы исходим из того, что компонент N400 должен отражать лексико-семантическую обработку слов как у взрослых, так и у детей (Friederici, 2004; Crandall, 2010; Kutas, Federmeier, 2011). Кроме того, примерно в этом же временном интервале (300–500 мс) выделяют фронтальный негативный компонент, связанный с узнаванием (при невозможности детализировать воспоминание) (Woodruff et al., 2006). В используемой нами парадигме из-за того, что между запоминанием информации и извлечением ее из памяти происходит слишком малое время, отдельно узнавание выделить сложно. Более поздние компоненты, такие как P600 и LPC (*later positive component*), должны отражать процессы, происходящие уже после восприятия слова, в том числе воспоминание ранее прочитанных слов (Friedman, Johnson, 2000) и повторный анализ данного слова. В то же время компонент P600 связывают с синтаксическим и семантическим повторным анализом (*reanalysis*) (Friederici, 1997; Canseco-Gonzalez, 2000).

В литературе описан так называемый “old/new effect”, который заключается в том, что ответ на новое слово характеризуется у взрослых большей амплитудой негативного компонента во временном интервале 400–500 мс и меньшей амплитудой позитивного ответа в интервале 600–800 мс (Rugg, Curran,

2007). Подобный эффект в нашем исследовании был показан у взрослых, но не у детей и подростков. Таким образом, различия по компонентам N400 и P600, связанные с определением новизны слова, выявляются в разные периоды онтогенеза. Сначала проявляются различия вызванного ответа между повторяющимся и новым словом по компоненту P600: сравнение на интервалах по средним значениям показывает различия между стимулами во всех обследованных возрастных группах (табл. 3). Амплитуда вызванного ответа выше на повторяющееся слово, чем на новое, у всех испытуемых, сравнения по пикам показали достоверные отличия у взрослых и у подростков. Это соотносится с литературными данными (Wilding, 2000; Tsivilis et al., 2015) и может быть объяснено тем, что при анализе повторяющегося слова воспоминание (*recollection*) вызывает дополнительный нейронный ответ.

Различия по компоненту N400 присутствуют только у взрослых, при этом на повторяющееся слово амплитуда была меньше, а латентность пика больше, чем на новое. Возможно, решение относительно нового слова принимается взрослыми раньше, по первым слогам или опорным буквам, до полного прочтения слова, тогда как повторяющееся слово требует повышенных ресурсов внимания и перепроверки. Важно, что в детском и подростковом возрасте межстимульных различий по N400 не выявляется. Это соотносится с данными, полученными при восприятии предложений на слух: различия по N400 выявляются в группе взрослых, но не детей 8–9 и 12–13 (Schneider et al., 2019), поэтому Шнейдер и соавт. полагают, что компонент N400 “слишком груб” для оценки семантических процессов у детей. В других исследованиях показана нечувствительность N400 у детей к степени неконгруэнтности слова, при том, что у взрослых эта зависимость выражена явно (Venau, 2011). Таким образом, хотя N400 регистрируется у детей в разных экспериментальных ситуациях, он проявляет признаки “незрелости” и “созревает” достаточно поздно в онтогенезе.

Изменение чувствительности компонента N400 к типу стимула может быть связано с организацией сетей, ответственных за управляющие функции мозга (Moisala et al., 2018), усилением когнитивного контроля (Taylor et al., 2015; Best, Miller, 2010) и top-down-регуля-

ции функций (Vettera et al., 2015), которые происходят в позднем подростковом и раннем взрослом возрасте. У подростков по сравнению с детьми существенно повышается эффективность внимания и рабочей памяти (Crone, Dahl, 2012; Crone, Konijn, 2018), возрастает когнитивная гибкость (Steinbeis, Crone, 2016). Все это позволяет обрабатывать информацию более избирательно (Castel et al., 2011) и, возможно, как бы “заранее”, еще до предъявления нового слова, выделять признаки, по которым оно будет сопоставляться с ранее прочитанными. Такая избирательность, в свою очередь, может отразиться на временном ходе обработки вербальной информации. Анализ слова в контексте задания с опорой на заранее выделенные признаки может происходить уже на этапе его восприятия, параллельно этому процессу, и приводить к различиям компонента N400 между повторяющимся и новым словом. Тогда как произвольное сопоставление воспринятого слова с ранее прочитанными происходит после его распознавания и отражается в компоненте P600.

Таким образом, мы предполагаем, что компоненты N400 и P600 могут отражать разные стадии и механизмы обработки информации, которые формируются в онтогенезе не одновременно. Однако детализация этих механизмов требует дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами проведены исследования возрастных изменений ССП, возникающих в ответ на предъявление повторяющегося и нового слова в процессе чтения у детей предadolescentного, подросткового возраста и взрослых. Показано, что с возрастом происходит как упрочение навыка чтения слов, которое выражается в снижении ошибочных и преждевременных нажатий, увеличении скорости чтения, так и созревание нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих этот процесс, выражающееся в изменении характеристик вызванного ответа. С возрастом происходит снижение амплитуды компонентов N400 и P600 при предъявлении как повторяющихся, так и новых слов.

Отличия компонентов, возникающие в ответ на новое и повторяющееся слово, появляются в онтогенезе не одновременно. Сначала выявляются различия в амплитуде пика P600,

отражающие, на наш взгляд, последовательную обработку информации. Они присутствуют как у детей, так и у взрослых, при этом амплитуда на повторяющееся слово выше, чем на новое. Различия по компоненту N400, который может отражать процессы обработки слова, происходящие параллельно с распознаванием его значения, выявляются только у взрослых, показывая меньшие значения латентности и большие значения амплитуды при предъявлении нового слова по сравнению с повторяющимся.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке исследования и ряд методических рекомендаций к.б.н. Н.В. Шемякиной и к.б.н. Ж.В. Нагорновой, а также С.Р. Оганову за помощь в оценке показателей чтения у детей.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования двух групп детей выполнены в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 18-013-01082, группа взрослых обследована в рамках государственного задания ИЭФБ РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Безруких М.М., Крещенко О.Ю.* Особенности формирования навыков письма и чтения у школьников младших классов. Известия Российской академии образования. 2011. 1 (17): 122–136.
- Корнев А.Н.* Основы логопатологии детского возраста: клинические и психологические аспекты. СПб.: Речь, 2006. 380 с.
- Корнев А.Н., Ишимова О.А.* Методика диагностики дислексии у детей. Методическое пособие. СПб.: Изд-во Политехнического ун-та, 2010. 72 с.
- Портнова Г.В., Мартынова О.В., Иваницкий Г.А.* Возрастные различия слуховых вызванных потенциалов при восприятии последовательных и пространственных компонентов звуковой информации. Физиология человека. 2014. 40 (1): 26.
- Сороко С.И., Белишева Н.К., Нагорнова Ж.В., Шемякина Н.В.* Анализ возрастной динамики и половых особенностей спонтанной биоэлектрической активности и компонентов слуховых вызванных потенциалов у младших школьников, проживающих в Арктической зоне РФ. Физиология человека. 2018. 2 (44): 84–95.
- Ставцев А.Ю., Ушаков В.Л., Верхлютов В.М.* Моделирование влияния толщины слоев и проводимости тканей головы и мозга на потенциалы ЭЭГ с использованием метода конечных элементов. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2007. 57 (6): 742–752.
- Фарбер Д.А., Семенова Л.К., Алферова В.В.* Структурно-функциональное созревание развивающегося мозга. Л.: Наука, 1990. 198 с.
- Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И.* Руководство к методике исследования интеллекта у детей Д. Векслера (WISC): Адапт. вариант. СПб.: Госстандарт России, ГП “ИМАТОН”, 1994. 94 с.
- Чулков Н.А.* Безопасность жизнедеятельности. Национальный исследовательский Томский политехнический университет. 2011.
- Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., Левинченко Н.В.* “Возрастная минимизация” областей мозга, участвующих в системном обеспечении психических функций: аргументы за и против. Физиология человека. 1991. 17 (5): 28.
- Atchley R.A., Rice M.L., Betz S.K., Kwasnya K.M., Serenoc J.A., Jongman A.* A comparison of semantic and syntactic event related potentials generated by children and adult. Brain Lang. 2006. 99 (3): 236–246.
- Benau E.M., Morris J., Couperus J.W.* Semantic Processing in Children and Adults: Incongruity and the N400. J. Psycholinguist. Res. 2011. 40 (3): 225–239.
- Best J.R., Miller P.H.* A developmental perspective on executive function. Child Dev. 2010. 81 (6): 1641–1660.
- Canseco-Gonzalez E.* Using the recording of event-related brain potentials in the study of sentence processing. Foundations of neuropsychology: A series of textbooks, monographs, and treatises. San Diego: Academic Press. 2000. P. 229–266.
- Castel A.D., Humphreys K.L., Lee S.S., Galván A., Balota D.A., McCabe D.P.* The development of memory efficiency and value-directed remembering across the life span: a cross-sectional study of memory and selectivity. Dev. Psychol. 2011. 47 (6): 1553–1564.
- Cattell R.B.* Culture Fair Intelligence Tests: CFIT. Institute for Personality and Ability Testing. 1973.
- Chaumon M., Bishop D.V., Busch N.A.* A practical guide to the selection of independent components of the electroencephalogram for artifact correction. J. Neurosci Methods. 2015. 250: 47.
- Crandall M.* The ELAN Event-Related Potential in Children 5 to 12 Years of Age. All Theses and Dissertations. 2010. 2151.
- Crone E., Dahl R.* Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. Nat. Rev. Neurosci. 2012. 13: 636–650.

- Crone E.A., Konijn E.A.* Media use and brain development during adolescence. *Nat. Commun.* 2018. 9 (1): 588–603.
- Delogu F., Brouwer H., Crocker M.W.* Event-related potentials index lexical retrieval (N400) and integration (P600) during language comprehension. *Brain Cogn.* 2019. 135: 103569.
- Ducharme S., Albaugh M.D., Nguyen T.-V., Hudziak J.J., Mateos-Pérez J.M., Labbe A., Evans A.C., Karama S.* Trajectories of cortical surface area and cortical volume maturation in normal brain development. *Data Brief.* 2015. 5: 929–938.
- Federmeier K.D.* Thinking ahead: The role and roots of prediction in language comprehension. *Psychophysiology.* 2007. 44 (4): 491–505.
- Fiebach C.J., Friederici A.D., Müller K., Cramon D.Y.V.* fMRI evidence for dual routes to the mental lexicon in visual word recognition. *J. cogn. Neurosci.* 2002. 14 (1): 11–23.
- Friederici A.D.* The time course of syntactic activation during language processing: a model based on neurological and neurophysiological data. *Brain and Language.* 1995. 50:259281.
- Friederici A.D.* Neurophysiological aspects of language processing. *Clin. Neurosci.* 1997. 4 (2): 64–72.
- Friederici A.D.* Event-related brain potential studies in language. *Current Neurology and Neuroscience Report.* 2004. 4 (6): 466–470.
- Friederici A.D.* The neural basis of language development and its impairment. *Neuron.* 2006. 52. 941–952.
- Friederici A.D., Hahne A.* Developmental patterns of brain activity reflecting semantic and syntactic processes. In *J. Weissenborn & B. Houle* (Eds.), *Approches to bootstrapping: Phonological, lexical, syntactic, and neurophysiological aspects of early language acquisition.* Amsterdam/Philadelphia: John Benjamin. 2001. P. 231–246.
- Friedman D., Johnson R.* Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microscopy Res. Techniq.* 2000. 51 (1): 6–28.
- Frost R.* Toward a strong phonological theory of visual word recognition: true issues and false trails. *Psychological bulletin.* 1998. 123 (1): 71.
- Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O., Castellanos F.X., Liu H., Zijdenbos A., Paus T., Evans A.C., Rapoport J.L.* Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat. Neurosci.* 1999. 2(10): 861–863.
- Gouvea A.C., Phillips C., Kazanina N., Poeppel D.* The linguistic processes underlying the P600. *Lang. Cogn. Proc.* 2010. 25 (2): 149188.
- Hahne A., Eckstein K., Friederici A.D.* Brain signatures of syntactic and semantic processes during children's language development. *J. Cogn. Neurosci.* 2004. 16: 1302–1318.
- Hampton W.A., Weber-Fox C.* Specific aspects of cognitive and language proficiency account for variability in neural indices of semantic and syntactic processing in children. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2013. 5: 149–171.
- Hoeks J.C.J., Stowe L.A., Doedens G.* Seeing words in context: The interaction of lexical and sentence level information during reading. *Cogn. Brain Res.* 2004. 19 (1): 59–73.
- Holcomb P.J., Coffey S.A., Neville H.J.* Visual and auditory sentence processing: a developmental analysis using event related brain potentials. *Dev. Neuropsychol.* 1992. 8: 203–241.
- Huttenlocher P., De Courten C., Garey L., Van der Loossynapto H.* Genesis in human visual cortex—evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci Lett.* 1982. 33: 247–252.
- Kaan E., Harris A., Gibson E., Holcomb P.J.* The P600 as an index of syntactic integration difficulty. *Lang. Cogn. Proc.* 2000. 15: 159201.
- Kim A., Osterhout L.* The independence of combinatory semantic processing: evidence from event-related potentials. *J. Mem. Lang.* 2005. 52 (2): 205–225.
- Kutas M., Federmeier K.D.* Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Ann. Rev. Psychol.*, 2011. 62: 621–647.
- Maionchi-Pino N., Magnan A., Écalle J.* Syllable frequency effects in visual word recognition: Developmental approach in French children. *J. Appl. Dev. Psychol.* 2010. 31: 70–82.
- Mandler G., Yonelinas A.P., Aly M., Wang W.C., Koen J.D.* Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus.* 2010. 20 (11): 1178–1194.
- Marinković K.* Spatiotemporal dynamics of word processing in the human cortex. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry.* 2004. 10 (2): 142–152.
- Maurer U., Brem S., Kranz F., Bucher K., Benz R., Halder P., Steinhausen H.-C., Brandeis D.* Coarse neural tuning for print peaks when children learn to read. *NeuroImage.* 2006. 33: 749–758.
- McNealy K., Dapretto M., Bookheimer S.* Language and the developing brain: insights from neuroimaging. *Neuroimaging in Developmental Clinical Neuroscience*, eds. Judith M. Rumsey and Monique Ernst. Published by Cambridge University Press. Cambridge University Press. 2009. 91–107.
- Mills K.L., Goddings A.-L., Herting M.M., Meuwese R., Blakemore S.-J., Crone E.A., Dahl R.E., Güroğlu B., Raznahan A., Sowell E.R., Tamnes C.K.* Structural brain development between childhood and adulthood: Convergence across four longitudinal samples. *Neuroimage.* 2016. 141: 273–281.

- Moisala M., Salmela V., Carlson S., Salmela-Aro K., Lonka K., Hakkarainen K., Alho K. Neural activity patterns between different executive tasks are more similar in adulthood than in adolescence. *Brain Behav.* 2018. 8 (9): e01063.
- Neville H.J., Coffey S.A., Holcomb P.J., Tallal P. The neurobiology of sensory and language processing in language-impaired children. *J. Cogn. Neurosci.* 1993. 5: 235–253.
- Nieuwland M.S., van Berkum J.J.A. Testing the limits of the semantic illusion phenomenon: ERPs reveal temporary semantic change deafness in discourse comprehension. *Cogn. Brain Res.* 2005. 24 (3): 691–701.
- Rossetti M.F., Cambiasso M.J., Holschbach M.A., Cabrera R.J. Oestrogens and Progestagens: Synthesis and Action in the Brain. *Neuroendocrinol.* 2016. 28: 7.
- Schmidt-Kassow M., Kotz S.A. Event-related brain potentials suggest a late interaction of meter and syntax in the P600. *J. Cogn. Neurosci.* 2009. 21: 1693–1708.
- Rugg M.D., Curran T. Event-related potentials and recognition memory. *TRENDS in Cognitive Sciences.* 2007. 11 (6): 251–257.
- Schneider J.M., Abel A.D., Ogiela D.A., Middleton A.E., Maguire M.J. Developmental differences in beta and theta power during sentence processing. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2016. 19: 19–30.
- Seassau M., Bucci M.P. Reading and visual search: a developmental study in normal children. *PLoS One.* 2013. 8 (7): e70261.
- Singh M., Su C. Progesterone and neuroprotection. *Horm. Behav.* 2013. 63 (2): 284–290.
- Steinbeis N., Crone E.A. The link between cognitive control and decision-making across child and adolescent development. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2016. 10: 28.
- Taylor S.J., Barker L.A., Heavey L., McHale S. The longitudinal development of social and executive functions in late adolescence and early adulthood. *Front Behav. Neurosci.* 2015. 9: 252.
- Toffoletto S., Lanzenberger R., Gingnell M., Sundström-Poromaa I., Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology.* 2014. 50: 28–52.
- Tsvivilis D., Allan K., Roberts J., Williams N., Downes J.J., El-Deredy W. Old-new ERP effects and remote memories: the late parietal effect is absent as recollection fails whereas the early mid-frontal effect persists as familiarity is retained. *Front. Hum. Neurosci.* 2015. 14 (9): 532.
- Vettera C., Pilhatscha M., Weige S., Ripkea S., Smolka M.N. Mid-adolescent neurocognitive development of ignoring and attending emotional stimuli. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2015. 14: 23–31.
- Vijayakumar N., Allen N.B., Youssef G., Dennison M., Yücel M., Simmons J.G., Whittle S. Brain development during adolescence: A mixed-longitudinal investigation of cortical thickness, surface area, and volume. *Hum. Brain Mapp.* 2016. 37: 2027–2038.
- Weber-Fox C., Davis L.J., Cuadrado E. Event-related brain potential markers of high-language proficiency in adults. *Brain Lang.* 2003. 85: 231–244.
- Whitford T.J., Rennie C.J., Grieve S.M., Clark C.R., Gordon E., Williams L.M. Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum. Brain Mapp.* 2007. 28 (3): 228–237.
- Wierenga L.M., Langen M., Oranje B., Durston S. Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *NeuroImage.* 2014. 87: 120–126.
- Wilding E. In what way does the parietal ERP old/new effect index recollection? *Internat. J. Psychophysiol.* 2000. 35 (1): 81–87.
- Woodruff C.C., Hayama H.R., Rugg M.D. Electrophysiological dissociation of the neural correlates of recollection and familiarity. *Brain Res.* 2006. 1100 (1): 125–135.
- Yonelinas A.P., Aly M., Wang W.C., Koen J.D. Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus.* 2010. 20 (11): 1178–1194.

LATE ERP COMPONENTS ELICITED BY WRITTEN WORDS PROCESSING IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND ADULTS

E. I. Galperina^{a,b,#}, O. V. Kruchinina^{a,b}, E. P. Stankova^b, and A. N. Korney^a

^a Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

^b Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

[#]e-mail: galperina-e@yandex.ru

It is known that N400 and P600 ERP components are sensitive to old/new words processing, however, the question of its functional implication and the developmental trajectory is still open. The

study aimed to assess amplitude and latency of ERP N400/P600 components elicited by repeated and new words processing in three age groups: children ($N = 25$, aged 9–11), adolescents ($N = 17$, aged 12–14) and adults ($N = 22$, age 18–36). The age effect was revealed for the amplitude of P600 and N400 but not latencies both for new and repeated words in averaged P_3 , P_z , P_4 (P600) and F_3 , F_z , F_4 , C_3 , C_z , C_4 (N400) sites. Comparison at intervals according to mean values show differences between stimuli in all age groups (in children, in the interval 750–850 ms, in adolescents – 650–750 ms, and in adults – 600–800 ms), in all groups the P600 amplitude is higher for a repeated word than for a new one. N400 effect was shown only in adults: repeated word latency was increased in comparison to the new word. The process of comparing new and previously presented verbal visual information is multi-stage. These stages are formed at different stages of ontogenesis and are reflected in different components of the ERP. First, differences appear between the repeated and the new word in the P600 component: at 12–14 years old, the pattern of differences is similar to that in adults. At the same time, differences in the N400 component in childhood and adolescence are not revealed and are present only in adults.

Keywords: ERP, N400, P600, new word, reading, children, adolescents

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821

A LONGITUDINAL STUDY OF ELECTROENCEPHALOGRAM
SPATIAL CONNECTIVITY MATURATION IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS-NORTHERNERS (FROM 8 TO 16/17 YEARS OLD)

© 2021 г. N. V. Shemyakina^{a,*,**}, Zh. V. Nagornova^a, and S. I. Soroko^a

^a Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

*e-mail: shemyakina_n@mail.ru

** e-mail: natalia.shemyakina@iephb.ru

Received November 30, 2020; revised March 1, 2021; accepted March 2, 2021

This study aimed to reveal and describe the typical and specific longitudinal dynamics of functional and effective connectivity by means of electroencephalogram (EEG) in normal children living in the European North of Russia, boys and girls. The eyes-closed resting state EEGs were recorded in 15 children at a yearly basis during the developmental period from 8 to 16–17 years. Age-related changes in EEG connectivity were explored by coherence (functional connectivity) and Granger causality (GC, considered as effective connectivity) analyses in frequency and time domains, which were carried out in delta (1.6–4 Hz), theta (4–7.5 Hz), alpha1 (7.5–9.5 Hz), alpha2 (9.5–12.5 Hz), beta1 (12.5–18 Hz), beta2 (18–30 Hz), and common (1.6–30 Hz) frequency bands. The coherence analysis revealed maturation effects reflected in an increased connectivity in all frequency bands. Most pronounced changes of EEG coherence were revealed in alpha2, beta1, and common frequency bands. The interhemispheric frontal-parietal functional connectivity increased both in boys and girls. Additionally, in boys, interhemispheric functional connectivity increased between the central and temporal areas in alpha2 and common bands. In girls, there was observed an increase in intrahemispheric anterior-posterior functional connectivity in the alpha2 frequency band. The changes in effective connectivity in boys indicate an increased bidirectional information flow (revealed by the GC analysis) from the default mode network (DMN) to the frontoparietal network (FPN) and vice versa. By contrast, in girls, the information flow increases from the frontal to parietal areas (FPN), and decreasing between the central and frontal areas (sensorimotor network). The data suggest different age-related trends in the maturation of connectivity between the brain networks and different role of top-down and bottom-up regulation processes in boys compared to girls.

Keywords: EEG, spatial synchronization, functional connectivity, effective connectivity, coherence, Granger causality, longitudinal study, children, adolescents, North

DOI: 10.31857/S0044467721040080

Studies of brain electric activity showed their informativeness for the assessment of the normal and pathological human brain development (Farber et al., 1990, Segalowitz et al., 2010). Across childhood and adolescence, the brain undergoes massive morphological changes, such as cortical refinement, synaptic growth and pruning, myelination (Casey et al., 2000, Segalowitz, 2010, Kurth et al., 2013). Influenced both by genetic and environmental factors, these processes result in the maturation of neuronal networks, simple and complex brain functions. However, it is poorly understood how functional brain connectivity develops and what factors moderate it (Tsitseroshin et al., 2003, Chorlian et al., 2007). Neuronal

oscillations are considered as the basic parameter that defines functioning and interacting between and within the modules of the brain networks and thereby the basic mechanism of development and cognitive processing (Buzsaki, 2006; Buzsaki, Draguhn, 2004; Singer, 1999).

In terms of networks, functional activity of the human brain could be described as organized into independently active but interconnected brain regions, networks. Among the best explored are the default mode network (DMN), frontoparietal network (FPN) and salience network (SN). The first of them strongly dominates during the rest state, the next two are engaged in the tasks' demand (Raichle et al., 2001; Greicius, Menon,

2004; Briley et al., 2018). The dorsal and ventral attention networks, as well as the visual and limbic networks, are also under investigation now (Ryali et al., 2016).

Magnetic resonance imaging (fMRI) data supported the viewpoint that sensory systems (e.g., the visual system) mature by the end of the childhood, while the integrity of the high-order networks (e.g., the FPN and SN) develops throughout adolescence (Briley et al., 2018). A MEG study by the Schäfers (2014) group addressed the development of resting-state networks (including FPN and DMN) between the ages of 6 and 34 years and reported a linear age-related increase in the connectivity in alpha and beta bands within these networks (Schäfer et al., 2014). Quite a replicative effect of increasing connectivity was obtained in a study by Briley et al. (Briley et al., 2018). The authors suggested that the development of coordinated beta-band oscillations within and between the higher-order cognitive networks through adolescence might contribute to the developing abilities of adolescents to focus their attention and coordinate diverse aspects of mental activity (Briley et al., 2018).

EEG coherence is primarily a statistical measure of the consistency of phase differences between two signals from different locations, and therefore it allows the examination of linear coupling or synchronization between brain regions as a function of frequency. Coherence values range from 0 to 1, with 1 meaning a perfect agreement between phase differences and 0 meaning completely random phase differences (Chorlian et al., 2007). A high coherence between two electrodes is expected to indicate functional integration between neuronal populations (Nunez, Srinivasan, 2006).

If two cortical areas show very similar electric activities one can deduce that these two brain areas are somehow functionally interrelated as they do the same thing at the same time. The phase coherence is then a measure to quantify the similarity between two signals in the brain (Kurth et al., 2013).

A systematic description of EEG coherence patterns was provided by Thatcher et al. (1986) in a two-compartment model (TCM) of cortico-cortical associations, in which short and long neuronal fibers contribute differentially to EEG coherence as a function of the inter-electrode distance. It is suggested that coherence between proximate electrodes mainly reflects short white matter fibers (1–3 cm), whereas moderate to high

coherence at long distances is supposed to reflect long-distance white matter fasciculi (up to 25 cm). The TCM appears to accommodate much of the existing coherence data (van Beijsterveldt et al., 1998, van Baal et al., 2001, Barry et al., 2005).

In addition to the assessment of functional connectivity, methods for estimating effective connectivity have recently been widely used (Astolfi et al., 2005). Granger causality (GC) is a statistical hypothesis that gives an opportunity to test the causal influence of one-time series to another (Wiener, 1956; Granger, 1969). In neuroscience, GC has been used to detect directed functional (i.e. causal) connectivity for various brain data (Malekpour et al., 2012; Dhamala et al., 2008; Zhou et al., 2009; Liao et al., 2010) to study the connectivity and information flow between different brain regions (Friston, 1994) or to find out how one brain area influences the other (see Pereda et al., 2005, Gourevitch et al., 2006, Bressler, Seth 2011). The spectral measures of causality could be used to explore the role of different rhythms in causal connectivity between brain regions during maturation.

In this study, we used two linear methods: coherence as the index of functional connectivity and Granger causality (GC) as the index of effective connectivity. Both coherence and GC can be informative for exploring developmental changes in children's resting-state EEGs.

We hypothesized that different parameters of connectivity in a longitudinal study can provide additional and complementary information about the EEG genesis and developmental trends.

The aim of this study was to investigate longitudinal maturational changes and the effect of age and gender on EEG in normal children living in the north region of Russia. In this study the maturation of brain connectivity was explored via the EEG spectral coherence and Granger causality analyses. As the number of longitudinal studies is not that large, the data on spatial cortex electrical attitudes development can expand our understanding of the maturational processes in boys and girls.

METHODS

Subjects. A longitudinal EEG study was carried out during 8 years (2005–2013) with the participation of school children aged 8 to 16–17 years born from 1993 to 1998. Children and adolescents were recruited from a rural secondary school in the Northern region of Russia (60°58' N, 40°14' E) and took part in the study voluntarily. EEG exam-

inations were conducted once or twice a year. The group for longitudinal data analysis included only those children (9 girls, 6 boys) who had missing data for no more than two years of during the entire period of observation. There were made over 146 EEG recordings from 15 right-handed (Oldfield, 1971) children taken into account for the longitudinal assessment (Soroko et al., 2014).

None of the participants showed neurological or psychiatric diseases and took any drugs affecting the CNS. All procedures were carried out in accordance with the Helsinki Declaration (1974) and its updates. The study was approved by the Ethics Committee at the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences (IEPhB RAS).

Procedure. EEGs in the eyes-closed resting state were recorded for 3 minutes using a 21-channel EEG system Encephalan-131-03 (Medicom-MTD, Taganrog, Russia, <http://www.medicom-mtd.com>). We used sixteen silver chloride cup EEG electrodes that were positioned according to the 10–20 international system at sites Fp1, Fp2, F7, F3, F4, F8, T3, C3, C4, T4, T5, P3, P4, T6, O1, O2 referenced to the linked ears and fixed on the head surface by the cap. The ground electrode was placed on the right cheek. Electrode impedances were constantly kept below 10 kOhm, the input signals were digitized at a rate of 250 Hz, amplifier's bandpass 0.5–70 Hz, notch filter 45–55 Hz; analyzed EEGs bandpass 1.6–30 Hz. Electrooculogram artifacts were extracted using the ICA procedure (as in Kozhushko et al., 2018). For the analysis, there were used 30000 artifact-free time points (120 sec) in each record for both types of analysis, coherence and GC.

As connectivity measurements are influenced by the volume conductance, we used the average referenced montage that could reduce the common reference effect (Nunez et al., 1999, Gudmundsson et al., 2007, Hu et al., 2019). For GC estimation, we also transform data to the average reference. Coherence and causality measurements show differential resistance to the presence of signals from a common source affecting both channels: GC is adversely affected by common signals, while coherence increases in the presence of common signals (Cohen et al., 2018). Therefore, the causality estimation provides additional data not only on the direction of the information flow but most probably on direct connectivity between two channels (not affected by common signals).

EEG coherence data analysis. The data were analyzed using the WinEEG software (© V.A. Ponomarev, Ju.D. Kropotov). The register for the computer programs of RF № 2001610516, 08.05.2001). EEG coherence calculations were performed using the standard approach $C^2_{xy}(f) = (S_{xy}(f))^2 / (S_{xx}(f) \times S_{yy}(f))$ (Bendat, Piersol, 1986), where $C^2_{xy}(f)$ – normal coherence between x and y sites for the frequency (f), $(S_{xy}(f))^2$ – cross spectrum, $S_{xx}(f)$ and $S_{yy}(f)$ – autospectra. We applied 2 s epochs, 50% overlap, and Hanning time-window. EEG coherence values were averaged in seven frequency bands: delta (1.6–4 Hz), theta (4–7 Hz), alpha1 (7–9.5 Hz), alpha2 (9.5–12.5 Hz), beta1 (12.5–18 Hz), beta2 (18–30 Hz), broadband/common (1.6–30 Hz).

The arrays of EEG coherence estimations averaged for each subject were then normalized using the transformations $Y = \log(X^2 / (1 - X^2))$ (Gevins, Remond 1987).

EEG Granger casual connectivity analysis. All estimations of GC were carried out in the Matlab using Multivariate Granger Causality (MVGCC) Toolbox (Barnett, Seth, 2014) with the multivariate autoregressive (MVAR) model, and its order was 20. In 1969, Granger introduced the idea of G-causality as a formalization, in terms of linear regression modeling, of Wiener's (and Akaike's) intuition that X_2 'causes' X_1 if knowing X_2 helps predict the future of X_1 (Granger, 1969; Seth, Edelman, 2007). According to G-causality, X_2 causes X_1 if the inclusion of past observations of X_2 reduces the prediction error of X_1 in a linear regression model of X_1 and X_2 as compared to a model that includes only previous observations of X_1 (Seth, 2010). A frequency-domain (spectral) interpretation of G-causality was derived by examining the Fourier components of an MVAR model estimated in the time-domain (Geweke, 1982). A spectral G-causality indexes were estimated in delta (1.6–4 Hz), theta (4–7 Hz), alpha1 (7–9.5 Hz), alpha2 (9.5–12.5 Hz), beta1 (12.5–18 Hz), beta2 (18–30 Hz) and broadband (1.6–30 Hz) (Barnett, Seth, 2014).

Statistical data analysis. Linear regression analysis of coherence and GC indexes was performed for each pair of electrodes across every assessment of all children (146 EEG records) for girls and boys separately with the "age" as a continuous predictor. P levels below 0.01 and 0.001 ($p < 0.01$, $p < 0.001$) were considered as a significant estimation of linear regression (Statistica'10 software package). When analyzing patterns of the coherence and causality changes, we used the

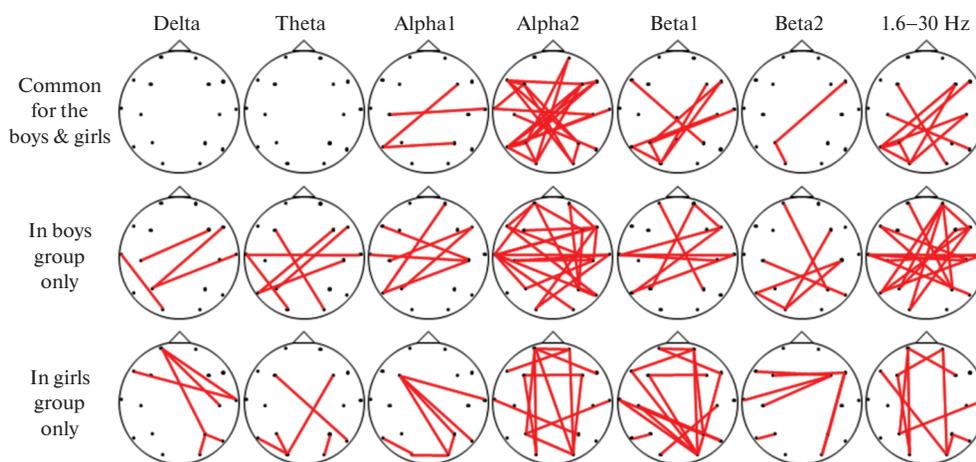


Fig. 1. Longitudinal EEG coherence changes (as obtained by linear regression analysis) in groups of girls and boys aged 8 to 16–17 years. *Notes:* Red lines show age-related increases in EEG coherence values between the marked electrode locations. Differences were considered significant at $p < 0.001$ in regression analysis. *EEG frequency bands:* Delta (1.6–4 Hz), Theta (4–7 Hz), Alpha1 (7–9.5 Hz), Alpha2 (9.5–12.5 Hz), Beta1 (12.5–18 Hz), Beta2 (18–30 Hz), broadband (1.6–30 Hz).

Рис. 1. Возрастные изменения когерентности ЭЭГ (определенные методом линейного регрессионного анализа) в группах мальчиков и девочек. *Примечание:* Красная линия – увеличение когерентности между соответствующими электродами с возрастом. В качестве значимых рассматривали различия на уровне ($p < 0.001$). *Диапазоны ЭЭГ:* дельта (1.6–4 Гц), тета (4–7.5 Гц), альфа1 (7.5–9.5 Гц), альфа2 (9.5–12.5 Гц), бета1 (12.5–18 Гц), бета2 (18–30 Гц) и общем диапазоне частот ЭЭГ (1.6–30 Гц).

principle of finding “foci” of interaction, i.e. such electrodes (brain regions) that showed the connection with a large number of other zones (more than 3–5 connections) (Ivanitsky, 1997; Shemyakina, Danko, 2007). These regions could be considered as functional nodes of interactions.

RESULTS

Longitudinal EEG coherence changes

Regression analyses of EEG spectral coherence revealed a significant effect of the age factor in all frequency bands for separate analysis carried out in group of girls and boys. Due to the large number of statistical tests (120 electrode pairs for coherence and 240 for causality estimations), the significant level with the Bonferroni correction could be set as 0.0004 and 0.0002 for coherence and causality, respectively. This type of corrections could lead to type II errors, so we used a thresholding technique for correction. For the coherence estimation, the threshold was set at $p < 0.001$. This threshold reduced the number of electrode pairs for which changes were considered as significant from 100% to 33% in boys and 31% in girls. For those electrode pairs $F_{(1, 57)}$ – criteria values varied from 12 to 65, and betas varied from $|0.41|$ to $|0.73|$ in boys group; and $F_{(1, 85)}$ values var-

ied from 11.7 to 34, betas values varied from $|0.35|$ to $|0.54|$ in girls group.

As seen in Fig. 1, the level of distant synchronization increased with age. Our results confirm the data that the strength of interregional synchronization is age-dependent (Schäfer et al., 2014). In the MEG study exploring the development of resting-state networks (including the FPN and DMN) between the ages of 6 and 34 years, there was reported a linear increase in connectivity in alpha and beta bands within these networks (Schäfer et al., 2014).

In our study, children and adolescences (girls and boys) demonstrated both age-related specific and common coherence maturation changes. Here we present first common and then specific changes in EEG coherence.

Age-related changes in coherence that are common for both genders were obtained mostly in alpha2 and broad bands. In alpha2 frequency band, coherence increased in the occipital region and in long-distance connections of the temporal and parietal areas of the left and right hemispheres with frontal areas of the contralateral hemisphere both in girls and boys. In broad and beta1 bands, common gender patterns were revealed between the left temporo-occipital areas and right frontal and central cortical areas.

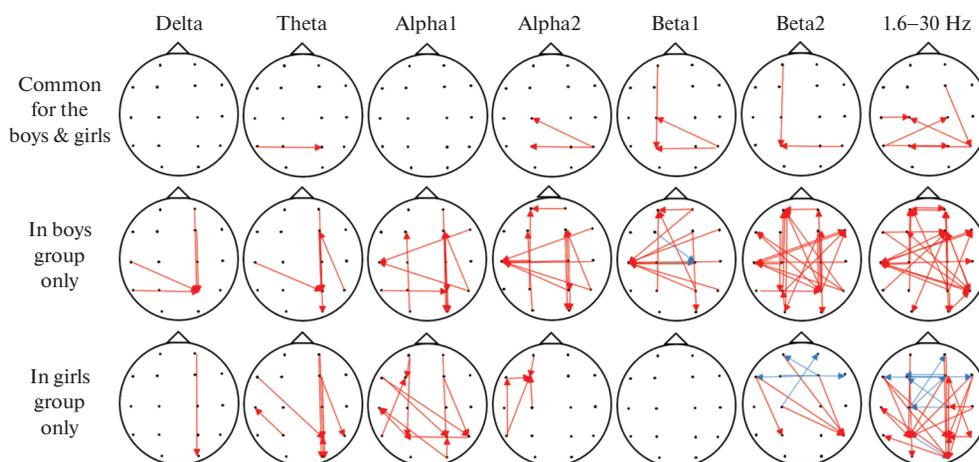


Fig. 2. Longitudinal changes in Granger causality indices (as obtained by linear regression analysis) in groups of girls and boys (8 and 16–17 years old). Red arrow indicates an increase in directed influence from one electrode location to another. Blue arrow indicates an age-related decrease in the influence of one zone on the other. *EEG frequency bands:* Delta (1.6–4 Hz), Theta (4–7 Hz), Alpha1 (7–9.5 Hz), Alpha2 (9.5–12.5 Hz), Beta1 (12.5–18 Hz), Beta2 (18–30 Hz) and broadband (1.6–30 Hz).

Рис. 2. Возрастные изменения причинности по Грейнджеру (определенные методом линейного регрессионного анализа) в группах мальчиков и девочек. *Примечание:* Красная линия – увеличение причинности (направление связи) между соответствующими электродами с возрастом, синяя линия – уменьшение причинности (направление связи) между соответствующими электродами с возрастом. В качестве значимых рассматривали различия на уровне ($p < 0.01$). *Диапазоны ЭЭГ:* дельта (1.6–4 Гц), тета (4–7.5 Гц), альфа1 (7.5–9.5 Гц), альфа2 (9.5–12.5 Гц), бета1 (12.5–18 Гц), бета2 (18–30 Гц) и общий диапазон частот ЭЭГ (1.6–30 Гц).

Gender-specific age coherence changes demonstrated noticeable increases in connections of the right frontal and temporal areas with the left parieto-temporal and temporal areas (in delta, theta, alpha1, beta1, and broadband) in boys and between right occipital areas and left frontal, temporal areas (in alpha1 and beta1 frequency bands) in girls.

According to Fig. 1, there were a larger number of interhemispheric connections (especially in alpha2 and broad bands) in boys, while girls had a larger number of intrahemispheric long-distance connections between frontal and occipital areas with a noticeable age-related increase in alpha2 and broadband.

Longitudinal GC-indexes changes

Age-related changes in GC indices that could be considered as those of the information flow between the cortical areas were estimated by the linear regression analysis. For causality estimations, the threshold for the significant effect was set at $p < 0.01$. This threshold reduced the number of electrode pairs for which changes were considered as significant – from 100% to 36% in boys and to 34% in girls. With this p level in the boys group,

$F_{(1,55)}$ values varied from 7.2 to 31 and betas varied from $|0.34|$ to $|0.6|$; in the girls group, $F_{(1,82)}$ values varied from 7.2 to 18 and betas varied from $|0.28|$ to $|0.42|$. Connections, for which there were obtained significant regression estimations with $p < 0.01$, are shown in Fig. 2.

In both gender groups, there were observed increases in information flows from the right temporo-occipital area (T6) to the parietal and central areas of the left hemisphere. In broadband, changes in the causality indices were mostly symmetrical and related with the increases in the information flow from the right and left temporal-occipital areas toward the parietal and central areas of the contralateral hemispheres.

Age-related changes in the causality indices in boys included the bidirectional increase in the information flow between the occipital-parietal and frontal areas in the right hemisphere (in theta, alpha1, and alpha2 bands), as well as from the occipital-parietal areas to the frontal areas in the left hemisphere (in alpha1, alpha2, beta1, and beta2 bands).

A distinctive feature of the boy group consisted in increases in information flows from the right hemisphere to the left temporal area (T3) in alpha, beta, and common bands. In the girl group,

there was revealed a less number of causal directed flows from the posterior (parietal and occipital areas) to anterior (frontal area) brain sides. It demonstrates less influence of posterior brain cortex areas on frontal cortex areas with the age.

Information flows from the frontal to parietal and occipital areas, instead, increased in the theta, alpha1, beta2 and broad-frequency bands. The revealed decreases in the causality index in the central and frontal areas of both hemispheres (in beta2 and broadband) were a distinctive feature of the girls' longitudinal development. In the alpha1 and alpha2 frequency bands, the hub gathering influences from the areas of the left hemisphere was situated in the left frontal region (F3).

Thus, the main feature distinguishing gender groups includes increases in the bidirectional information flow between the parietal and frontal regions in the boys group (mainly from the parietal to frontal areas) and increases in the information flow from the frontal to parietal areas in the girls group. The total number of connections changing with age in the girls group was smaller than in the boys group.

DISCUSSION

The developmental changes in EEG were analysed using longitudinal data of children living in the European North of Russia. We focused on age-related changes in the EEG coherence and causality indices. The longitudinal analysis suggests a reduction in the data variance, so that we could evaluate the changes in connectivity more clearly.

Spatial synchronization effects reflected by coherence. The obtained EEG coherence data demonstrated a well-pronounced age-related increase in the number of long-distance connections both in girls and boys, which is in agreement with the data on the interregional synchronization with age (Schäfer et al., 2014). Since we used an average montage (Ríos-Herrera et al., 2019), it was expected that the reduction in volume conductance could diminish the most number of short connections and coherence in low-frequency bands. At the same time, it was shown that long-distance synchronization increases during development, probably due to maturation and myelination of long-distance association pathways (Barry et al., 2004; Gmehlin et al., 2011; Thatcher et al., 2008). Thatcher et al. (1986) proposed a two-compartmental model of cortico-cortical associations, in which short and long neuronal fibers contribute differentially to EEG

coherence as a function of the inter-electrode distance. It was suggested that coherence between proximate electrodes mainly reflects the short white matter fibers (1–3 cm), whereas moderate to high coherence at long distances is supposed to reflect the long-distance white matter fasciculi (up to 25 cm). Human brain imaging studies revealed that the white matter increases through adolescence in cortical and subcortical fiber tracts (Benes et al., 1994; Paus et al., 1999, 2001; Asato et al., 2010), connected with increased myelination, axon caliber (Paus, 2010). The mostly linear increase in EEG coherence is in agreement with data on the morphofunctional brain development. As has been shown in contrast to the gray matter, the white matter volume increases in a roughly linear manner throughout the development till adulthood (Gogtay et al., 2004). These changes presumably reflect ongoing myelination of axons by oligodendrocytes that enhances neuronal conduction and communication (Casey et al., 2008). In our previous cross-sectional study, it was shown more prominent increases in coherence between old (14–17.9 y.o.) and medium (11–13.9 y.o.) age groups than between medium and young (7–10.9 y.o.) children groups (Soroko et al., 2015), indicating that functional connectivity formed continuously throughout the entire adolescence period (Tarokh et al., 2010). Thatcher et al. (Thatcher et al., 2008) described decreases in long-distance coherence and increases in short-distance coherence in a cross-sectional study of children and adolescents (0.44–16.22 y.o.). However, we considered a more focused time period of a longitudinal study (8–17 y.o.) and observed increases in short- and long-distance coherence probably related to the increase in connections through axons and fasciculi of the deep cerebral white matter (Schuz, Braitenberg, 2002).

In our study, coherence values increased in alpha2 and beta1 frequency bands, corresponding to common maturational trends, namely increasing the high-frequency EEG activity with the age (Farber et al., 1990, Segalowitz et al., 2010, Soroko et al., 2015b). On the other hand, a decrease in coherence during brain maturation could be associated with the differentiation of the activity of brain networks and the formation of the distributed system of autonomous and interconnected hubs (Fair et al., 2009).

The coherence alterations in alpha, as well as delta and theta, frequency bands were demonstrated in various developmental disorders, such as attention deficit/hyperactivity and autism

(Barry et al., 2009; Coben et al., 2008), and could be indicators of the regulatory system maturity (Machinskaya et al., 2007).

An increase in functional coupling corresponds to the maturation of regulatory brain systems (Machinskaya, 2015) and their connectivity that ensures the development of cognitive abilities (Whedon et al., 2016; Machinskaya et al., 2019).

In our study, the common pattern of coherence increase in the alpha-2 frequency band in boys and girls involved the lateral frontal areas (F7/F3, F8/F4) and temporo-parietal-occipital areas (T5/P3/O1, T6/P4/O2) of the contralateral hemisphere, which could be considered as local foci of interaction (Ivanitsky, 1997, Shemyakina, Danko, 2007). In terms of the networks it could be attributed to increase in functional connections between the left and right lateral frontoparietal networks (control network, includes dorso-lateral prefrontal cortex and the anterior inferior parietal lobule), medial frontoparietal network (default network, includes temporoparietal junction) and occipital network (visual network, includes primary and secondary visual cortex) (Uddin et al., 2019).

In a fMRI study carried out by (Li et al., 2019), there were observed increased activation and connections of the dorsal attention network, default mode network, left frontoparietal network, and right frontoparietal network in “older” children group of early childhood (5-year-olds vs. 3-year-olds). It was suggested (Cui et al., 2020) that the energy required to activate the frontoparietal system declines with the age (across 8–23 y.o.), expecting executive functions and cognitive control enhancement.

The development of long-distance and inter-hemispheric connections through spectral coherence predominated in comparison with short distance connections in both genders (longitudinal study). The main gender-specific difference in EEG was attributed to an increase in the inter-hemispheric coherence in the alpha-2 frequency band in boys and an increase in alpha-2 frequency long-range anterior-posterior coherence in girls. From one point of view, the gender-specific differences in long-distant functional coupling could be associated with the variety in white matter maturation, which continues throughout the adolescent period (Kim et al., 2007, Herting et al., 2017; Vannucci et al., 2017) and might be influenced by endocrine changes in puberty (Herting et al., 2017), differently in boys and girls. However, there are also data showing no gender-specific

effect on the maturation of white matter tracts (Genc et al., 2018). Different developmental trends in functional connectivity (coherence) are described in males and females (Barry, 2004), suggesting the developmental lag in the male group (Gmehlin et al., 2011, Campbell et al., 2012). In the case of northern conditions, gender-specific electrophysiological developmental differences might be more stressed/pronounced. The data on the pubertal (Tanner) stage in children demonstrated that northerner children (from the Arkhangelsk Region) had a 1–2-year lag in maturation and prolonged puberty compared to children living in more southern regions (Moscow Region) (Kubasov et al., 2004, Soroko et al., 2008). Since the pubertal lag was observed both in northerner boys and girls, the pubertal stage could be an important point for consideration in EEG maturation analysis in children from different regions. EEG spontaneous alpha activity was shown to be influenced by the pubertal stage and gender-specific (-related) differences (Howsley et al., 2018). The more advanced pubertal stage (late adolescence) predicted reduced EEG alpha power in males, but not females, that authors considered as the influence of testosterone on the cortical gray matter in males. In the other study (Feinberg et al., 2006), delta power decreases were age- and gender-modulated but not at the puberty stage. Since in our study we consider longitudinal changes for all adolescence period (4–5 Tanner stages in both – boys and girls) we use the age factor as a predictor for regression analysis. In our case, the fact that in boys during the considered period of observations (8–17 years) inter-hemispheric connections are intensely developing while in girls the same is true for anterior-posterior interrelations is debatable.

Longitudinal changes in GC-indices. Estimation of causality indices provides new information about directed functional (“causal”) interactions between cortical areas (Seth et al., 2015). The effective (directed) connectivity could be estimated in various data types (EEG, MEG, fMRI) by different methods, such as directed transfer function (DTF) (Kamiński et al., 2001, Baccala et al., 2016), partial directed coherence (PDC) (Baccala et al., 2001), transfer entropy methods (Barnett et al., 2009), and so on. We used a multivariate autoregression model based on GC (Barnett, Seth, 2014) to estimate linear causality in time series between electrodes.

We considered only those directed connections of longitudinal age-related changes, for which estimations were significant. The direction

of connections was considered as the direction of the “information flow” from one cortical area to another (influence of one zone to another during development).

There were revealed the following several types of age-related changes: (1) A unidirectional age-related increase in the information flow, e.g., from temporo-occipital area of the right hemisphere to parietal and central areas of the left hemisphere in boys and girls in alpha2, beta1,2, and common-frequency bands. (2) A bidirectional age-related increase in the information flow between two regions, e.g., from the frontal to parietal areas of the right hemisphere (F3 → P3) and vice versa (P3 → F3) in alpha1,2 and beta2 frequency bands in boys. (3) A unidirectional age-related decrease in the information flow, e.g. from frontal areas of the left and right hemispheres to the contralateral temporo-frontal areas (F3 → F8, F4 → F7) in beta2 and common frequency bands in girls. Thus, when considering GC index, it is possible to analyze changes in information flows in the large-scale brain systems during their development.

For example, the revealed common feature, an increase in the interhemispheric information flow from the temporo-occipital to parietal and central zones both in boys and girls, could be attributed to the maturation of the visual attention system (Uddin et al., 2019) and multimodal association brain areas.

The main differences observed between boys and girls related to the direction of the information flow between the anterior and posterior brain sides. In boys, the causal connections increased both from the frontal areas to the parietal and temporo-occipital areas of the right hemisphere (in theta, alpha1,2, beta2, and common frequency bands), and from the parietal, occipital and temporal areas of the left and right hemispheres to the frontal zones. By contrast, in girls, most causal connections demonstrated an increase in the information flow from the frontal to parietal areas. There was only one frontal zone (with the position at the F3 site) that was influenced by an increase in the information flow from other left-hemispheric areas in alpha1 and alpha2 frequency bands. The issue of whether all the observed gender-related differences were specific for northerners needs to be explored further.

GC indices support the relevance of the observed coherence changes for the development of fronto-parietal networks and highlight the maturation of the attention systems, reveal the direc-

tions of information flow increases during maturation.

Different directions of information flows in boys and girls during development might be pretended by different maturation rates of the regulatory systems, as well as bottom-up and top-down regulatory processes. As an example of visual attention processes by means of partial directed coherence, it was shown that the frontal regions can serve as influencing other areas sources in response to stimuli targets (top-down regulatory process), while the parietal regions serve as the main source of influence under non-target conditions (bottom-up processes) (Zhao, Wang, 2019).

Thus, we can suggest that the influence of the attention control system increases in the female group, while in males both processes developed with an increase in the influence of the posterior default mode network on the attention control system. From this point of view, it would make sense to consider individual characteristics of the participants, such as risk-taking and impulsivity that could differ between genders (Xu et al., 2020).

A combined consideration of data on functional and effective connectivity data may bring new information to understand the mechanisms of cognitive activity, development, and neurodegeneration (Anderson et al., 2010; Babiloni et al., 2016). For example, in a research by Anderson et al. (Anderson et al., 2010), an increase in functional connectivity (coherence) of cortical electrical activity between the prefrontal cortex and medial temporal lobe was revealed during recall from memory. In addition, GC demonstrated that the increased coherence referred to the higher bidirectional information flow between these regions (prefrontal and medial cortex), with a generally greater driving from the medial temporal lobe to the prefrontal cortex.

We can suggest an increase in information flows between cortical areas as the interaction index between and within the large-scale brain networks. According to our data was revealed an increase in interhemispheric coherence in boys and using causality analysis we can conclude that these coherent connections were mostly based on information flows from the right hemisphere to temporal zones of the left hemisphere. In girls, the long-distant anterior-posterior connections (by coherence analysis) referred to increases of information flows from frontal to parietal areas.

Thus, functional and effective connectivity, when studied as the complementary data, allowed

tracking of the brain systems development during adolescence.

Study limitations. Longitudinal changes in functional and effective connectivity were estimated in populations living in the Russia's northern regions. We assume that main patterns of children's development are rather the same, regardless of the region of residence, while northern conditions can affect such parameters as the age of the formation of certain characteristic features. For example, when comparing the stages of the EEG structure formation, there were demonstrated the differences between the newcomer and indigenous populations of Northeast Russia (Soroko et al., 2012). There were no direct comparative longitudinal studies of children from the northern and more southern regions, but we can expect specificity of explored samples.

CONCLUSION

Brain maturation was accompanied by increases in functional and effective connectivity. Coherence (as functional coupling indices) increased mostly in alpha2, beta1, and broadband in interhemispheric anterior-posterior connections in both genders, corresponding, as we supposed, with interconnections between the frontoparietal and visual attention systems and the development of information processes. The changes in causality suggest different trends of information flows changes with the age both in boys and girls. The bidirectional information flow increased between the posterior default mode network and the right fronto-parietal network in the boy group. By contrast, in girls, the information flow increased from the frontal to parietal areas in the central executive network (parietal network), suggesting the development of cognitive control.

GRANTING SUPPORT

The study was supported by the Russian State program AAAA-A18-118012290142-9.

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest.

REFERENCE

- Anderson K.L., Rajagovindan R., Ghacibeh G.A., Meador K.J., Ding M. Theta oscillations mediate interaction between prefrontal cortex and medial temporal lobe in human memory. *Cereb Cortex*. 2010. 20 (7): 1604–12.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp223>
- Asato M.R., Terwilliger R., Woo J., Luna B. White matter development in adolescence: a DTI study. *Cereb Cortex*. 2010. 20 (9): 2122–2131.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp282>
- Astolfi L., Cincotti F., Mattia D., Babiloni C., Carducci F., Basilisco A., Rossini P.M., Salinari S., Ding L., Ni Y., He B., Babiloni F. Assessing cortical functional connectivity by linear inverse estimation and directed transfer function: simulations and application to real data. *Clin Neurophysiol*. 2005. 116 (4): 920–932.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.10.012>
- Babiloni C., Lizio R., Marzano N., Capotosto P., Soricelli A., Triggiani A.I., Cordone S., Gesualdo L., Del Percio C. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol*. 2016. 103: 88–102.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008>
- Baccalá L.A., Sameshima K. Partial directed coherence: A new concept in neural structure determination. *Biol Cybern* 2001. 84: 463–474.
- Baccala L.A., Takahashi D.Y., Sameshima K. Directed Transfer Function: Unified Asymptotic Theory and Some of Its Implications. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016. 63(12):2450-2460.
<https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2550199>
- Barnett L., Barrett A.B., Seth A.K. Granger causality and transfer entropy are equivalent for Gaussian variables. *Phys Rev Lett*. 2009. 103: 238701.
- Barnett L., Seth A.K. The MVGC Multivariate Granger Causality Toolbox: A New Approach to Granger-causal Inference. *J. Neurosci. Methods*. 2014. 223: 50–68.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.018>
- Barry R.J., Clarke A.R., McCarthy R., Selikowitz M. Adjusting EEG coherence for inter-electrode distance effects: an exploration in normal children. *Int J Psychophysiol*. 2005. 55 (3): 313–321.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.09.001>
- Barry R.J., Clarke A.R., McCarthy R., Selikowitz M. EEG coherence in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading disabilities. *Int J Psychophysiol*. 2009. 71(3): 205–210.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.09.003>
- Barry R.J., Clarke A.R., McCarthy R., Selikowitz M., Johnstone S.J., Rushby J.A. Age and gender effects in EEG coherence: I. Developmental trends in normal children. *Clin Neurophysiol*. 2004. 115 (10): 2252–2258.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.004>
- Bendat J.S., Piersol A.G. Random Data Analysis and Measurement Procedures. New York: Wiley. 1986.
- Benes F.M., Turtle M., Khan Y., Farol P. Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation oc-

- curs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 1994. 51 (6): 477–484.
<https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1994.03950060041004>
- Bressler S.L., Seth A.K. Wiener Granger causality: a well established methodology. *Neuroimage*. 2011. 58 (2): 323–329.
- Briley P.M., Liddle E.B., Groom M.J., Smith H.J.F., Morris P.G., Colclough G.L., Brookes M.J., Liddle P.F. Development of human electrophysiological brain networks. *J Neurophysiol*. 2018. 120 (6): 3122–3130.
<https://doi.org/10.1152/jn.00293.2018>
- Buzsáki G. Rhythms of the brain. Oxford University Press. 2006. 465 p.
- Buzsáki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*. 2004. 304(5679): 1926–1929.
<https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Campbell I.G., Grimm K.J., de Bie E., Feinberg I. Sex, puberty, and the timing of sleep EEG measured adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012. 109 (15): 5740–5743.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1120860109>
- Casey B.J., Giedd J.N., Thomas K.M. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol*. 2000. 54 (1–3): 241–57.
[https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(00\)00058-2](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(00)00058-2)
- Casey B.J., Jones R.M., Hare T.A. The adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2008. 1124: 111–126.
<https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>
- Chorlian D.B., Tang Y., Rangaswamy M., O'Connor S., Rohrbaugh J., Taylor R., Porjesz B. Heritability of EEG coherence in a large sib-pair population. *Biol Psychol*. 2007. 75 (3): 260–266.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.03.006>
- Coben R., Clarke A.R., Hudspeth W., Barry R.J. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*. 2008. 119 (5): 1002–1009.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.013>
- Cohen D., Tsuchiya N. The Effect of Common Signals on Power, Coherence and Granger Causality: Theoretical Review, Simulations, and Empirical Analysis of Fruit Fly LFPs Data. *Front Syst Neurosci*. 2018. 12: 30.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00030>
- Cui Z., Stiso J., Baum G.L., Kim J.Z., Roalf D.R., Betzel R.F., Gu S., Lu Z., Xia C.H., He X., Ciric R., Oathes D.J., Moore T.M., Shinohara R.T., Ruparel K., Davatzikos C., Pasqualetti F., Gur R.E., Gur R.C., Bassett D.S., Satterthwaite T.D. Optimization of energy state transition trajectory supports the development of executive function during youth. *Elife*. 2020. 9: e53060.
<https://doi.org/10.7554/eLife.53060>
- Dhamala M., Rangarajan G., Ding M. Analyzing information flow in brain networks with nonparametric Granger causality. *Neuroimage*. 2008. 41 (2): 354–362.
- Fair D.A., Cohen A.L., Power J.D., Dosenbach N.U., Church J.A., Miezin F.M., Schlaggar B.L., Petersen S.E. Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Comput Biol*. 2009. 5 (5): e1000381.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000381>
- Farber D.A., Semenova L.K., Alferova V.V. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга (Structural-Functional Organization of the Developing Brain). Leningrad: Nauka. 1990.
- Feinberg I., Higgins L.M., Khaw W.Y., Campbell I.G. The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Dec;291 (6): R1724–9.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00293.2006>
- Friston K.J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum. Brain Mapp*. 1994. 2 (1–2): 56–78.
- Genc S., Smith R.E., Malpas C.B., Anderson V., Nicholson J.M., Efron D., Sciberras E., Seal M.L., Silk T.J. Development of white matter fibre density and morphology over childhood: A longitudinal fixel-based analysis. *Neuroimage*. 2018. 183: 666–676.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.043>
- Gevins A.S., Remond A. (Eds.). Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Vol. 2: Methods and Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals. Amsterdam: Elsevier. 1987.
- Geweke J. Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series. *J Am Stat Assoc*. 1982. 77: 304–313.
- Gmehlin D., Thomas C., Weisbrod M., Walther S., Resch F., Oelkers-Ax R. Development of brain synchronisation within school-age—individual analysis of resting (α) coherence in a longitudinal data set. *Clin Neurophysiol*. 2011. 122 (10): 1973–1983.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.016>
- Gogtay N., Giedd J.N., Lusk L., Hayashi K.M., Greenstein D., Vaituzis A.C., Nugent T.F. 3rd, Herman D.H., Clasen L.S., Toga A.W., Rapoport J.L., Thompson P.M. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004. 101 (21): 8174–8179.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Gourevitch B., Le Bouquin-Jeannes R., Faucon G. Linear and nonlinear causality between signals: methods, examples and neurophysiological applications. *Biol Cybern*. 2006. 95 (4): 349–369.
- Granger C.W.J. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*. 1969. 37 (3): 424–438.

- Greicius M.D., Menon V.* Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2004. 16: 1484–1492. PMID: <https://doi.org/10.1162/089892904256853215601513>
- Gudmundsson S., Runarsson T.P., Sigurdsson S., Eiriksdottir G., Johnsen K.* Reliability of quantitative EEG features. *Clin. Neurophysiol.* 2007. 118 (10): 2162–2171.
- Herting M.M., Kim R., Uban K.A., Kan E., Binley A., Sowell E.R.* Longitudinal changes in pubertal maturation and white matter microstructure. *Psychoneuroendocrinology*. 2017. 81: 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.psypneuen.2017.03.017>
- Howsley P., Levita L.* Developmental changes in the cortical sources of spontaneous alpha throughout adolescence. *Int J Psychophysiol.* 2018 Nov; 133: 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.08.003>
- Hu S., Yao D., Bringas-Vega M.L., Qin Y., Valdes-Sosa P.A.* The Statistics of EEG Unipolar References: Derivations and Properties. *Brain Topogr.* 2019. 32: 696–703. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00706-y>
- Ivanitsky A.M.* Informational synthesis in crucial cortical area as the brain base of the subjective experience. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat.* 1997. 47 (2): 223–225.
- Kamiński M., Ding M., Truccolo W.A., Bressler S.L.* Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biol. Cybern.* 2001. 85: 145–157.
- Kim E.Y., Kim D.H., Yoo E., Park H.J., Golay X., Lee S.K., Kim D.J., Kim J., Kim D.I.* Visualization of maturation of the corpus callosum during childhood and adolescence using T2 relaxometry. *Int J Dev Neurosci.* 2007. 25(6): 409–414. 2007.05.005. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu>
- Kozhushko N.J., Nagornova Z.V., Evdokimov S.A., She-myakina N.V., Ponomarev V.A., Tereshchenko E.P., Kropotov J.D.* Specificity of spontaneous EEG associated with different levels of cognitive and communicative dysfunctions in children. *Int J Psychophysiol.* 2018. 128: 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.03.013>
- Kubasov R.V., Demin D.B., Tipisova E.V., Tkachev A.V.* Gormonal'noe obespechenie sistemoy gipofiz – shhitovidnaya zheleza – gonady` u mal'chikov v processe polovogo sozrevaniya, prozhivayushhix v Konoshskom rajone Arxangel'skoj oblasti [Hormonal supply of the system hypophysis – thyroid gland – gonads during puberty in boys living in the Konosha district of the Arkhangelsk region] (in Russ). *Ekologiya cheloveka (Human ecology)*. 2004. 1 (S4): 265–268.
- Kurth S., Achermann P., Rusterholz T., Lebourgeois M.K.* Development of Brain EEG Connectivity across Early Childhood: Does Sleep Play a Role? *Brain Sci.* 2013. 3 (4): 1445–1460. <https://doi.org/10.3390/brainsci3041445>
- Li C.L., Deng Y.J., He Y.H., Zhai H.C., Jia F.C.* The development of brain functional connectivity networks revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neural Regen Res.* 2019. 14 (8): 1419–1429. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.253526>
- Liao W., Mantini D., Zhang Z., Pan Z., Ding J., Gong Q., Yang Y., Chen H.* Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional Granger causality. *Biol Cybern.* 2010. 102 (1): 57–69.
- Machinskaya R.I.* The brain executive systems. *Zhurnal vyssheĭ nervnoĭ deiatelnosti imeni I.P. Pavlova.* 2015. 65 (1): 33–60.
- Machinskaya R.I., Kurgansky A.V., Lomakin D.I.* Age-related Trends in Functional Organization of Cortical Parts of Regulatory Brain Systems in Adolescents: an Analysis of Resting-State Networks in the EEG Source Space. *Human Physiology.* 2019. 45 (5): 461–473.
- Machinskaya R.I., Sokolova L.S., Krupskaya E.V.* Formation of the functional organization of the cerebral cortex at rest in young schoolchildren varying in the maturity of cerebral regulatory systems: II. Analysis of EEG α -rhythm coherence. *Human physiology.* 2007. 33 (2): 129–138.
- Malekpour S., Li Z., Cheung B.L.P., Castillo E.M., Papanicolaou A.C., Kramer L.A., Fletcher J.M., Van Veen B.D.* Interhemispheric effective and functional cortical connectivity signatures of spina bifida are consistent with callosal anomaly. *Brain Connect.* 2012. 2 (3): 142–154.
- Nunez P.L., Silberstein R.B., Shi Z., Carpenter M.R., Srinivasan R., Tucker D.M., Doran S.M., Cadusch P.J., Wijesinghe R.S.* EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin Neurophysiol.* 1999. 110 (3): 469–486. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(98\)00043-1](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(98)00043-1)
- Nunez P.L., Srinivasan R.* *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG.* Second Edition. New York: Oxford University press. 2006. 626 p.
- Oldfield R.C.* The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971. 9 (1): 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Paus T.* Growth of white matter in the adolescent brain: myelin or axon? *Brain Cogn.* 2010. 72 (1): 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.002>
- Paus T., Collins D.L., Evans A.C., Leonard G., Pike B., Zijdenbos A.* Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies.

- Brain Res Bull. 2001. 54 (3): 255–266.
[https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(00\)00434-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(00)00434-2)
- Paus T., Zijdenbos A., Worsley K., Collins D.L., Blumenthal J., Giedd J.N., Rapoport J.L., Evans A.C.* Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: *in vivo* study. *Science*. 1999. 283 (5409): 1908–1911.
<https://doi.org/10.1126/science.283.5409.1908>
- Pereda E., Quiñan Quiroga R., Bhattacharya J.* Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog Neurobiol*. 2005. 77: 1–37.
- Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L.* A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001. 98: 676–682.
<https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Ríos-Herrera W.A., Olgún-Rodríguez P.V., Arzate-Mena J.D., Corsi-Cabrera M., Escalona J., Marín-García A., Ramos-Loyo J., Rivera A.L., Rivera-López D., Zapata-Berruecos J.F., Müller M.F.* The Influence of EEG References on the Analysis of Spatio-Temporal Interrelation Patterns. *Front Neurosci*. 2019. 13: 941.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00941>
- Ryali S., Supekar K., Chen T., Kochalka J., Cai W., Nicholas J., Padmanabhan A., Menon V.* Temporal dynamics and developmental maturation of salience, default and central-executive network interactions revealed by variational bayes hidden markov modeling. *PLoS Comput Biol*. 2016. 12 (12): e1005138.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005138>
- Schäfer C.B., Morgan B.R., Ye A.X., Taylor M.J., Doesburg S.M.* Oscillations, networks, and their development: MEG connectivity changes with age. *Hum Brain Mapp*. 2014. 35 (10): 5249–5261.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22547>
- Schuz A., Braitenberg V.* The human cortical white matter: Quantitative aspects of cortico-cortical long-range connectivity. In: *Schultz A., Miller R.*, editors. *Cortical Areas: Unity and Diversity, Conceptual Advances in Brain Research*, London. Taylor and Francis, Inc., New York. 2002. 377–386.
- Segalowitz S.J., Santesso D.L., Jetha M.K.* Electrophysiological changes during adolescence: a review. *Brain Cogn*. 2010. 72: 86–100.
- Seth A.K.* A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *J Neurosci Methods*. 2010. 186 (2): 262–273.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.11.020>
- Seth A.K., Barrett A.B., Barnett L.* Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging. *J Neurosci*. 2015. 35 (8): 3293–3297.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4399-14.2015>
- Seth A.K., Edelman G.M.* Distinguishing causal interactions in neural populations. *Neural Comput*. 2007. 19 (4): 910–933.
<https://doi.org/10.1162/neco.2007.19.4.910>
- Shemyakina N.V., Danko S.G.* Changes in the power and coherence of the β_2 EEG band in subjects performing creative tasks using emotionally significant and emotionally neutral words. *Human Physiology*. 2007. 33 (1): 20–26.
- Singer W.* Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*. 1999. 24 (1): 49–65, 111–125.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80821-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80821-1)
- Soroko S.I., Bekshaev S.S., Rozhkov V.P.* [EEG correlates of geno-phenotypical features of the brain development in children of the native and newcomers' population of the Russian North-East] (in Russ). *Ross. Fiziol. Zh. Im I. M. Sechenova*. 2012. 98 (1): 3–26.
- Soroko S.I., Bekshaev S.S., Rozhkov V.P., Nagornova Z.V., Shemyakina N.V.* General features of the formation of EEG wave structure in children and adolescents living in Northern European Russia. *Human Physiology*. 2015b. 41 (4): 394–403.
<https://doi.org/10.1134/S0362119715040167>
- Soroko S.I., Burykh E.A., Bekshaev S.S., Rozhkov V.P., Sergeeva E.G., Khovanskikh A.E., Kormilitsyn B.N., Moralev S.N., Yagodina O.V., Dobrodeeva L.K., Maksimova I.A., Protasova O.V.* Sravnitel'naya ocenka processa adaptacii u cheloveka v kontrastnykh ekologicheskikh usloviyakh (shirotnye efekty i posledstviya antropogennoj deyatel'nosti). [Comparative assessment of the adaptation process in humans in contrasting environmental conditions (latitudinal effects and consequences of anthropogenic activity)]. pp. 182–204 in *Izmenenie okruzhayushhej sredy i klimata: prirodnye i svyazannyye s nimi texnogennyye katastrofy*. T. 4: Processy v biosfere: izmeneniya pochvenno-rastitel'nogo pokrova i territorial'n'y'x vod RF, krugovorot veshhestv pod vliyaniem globalnykh izmenenij klimata i katastroficheskikh processov. (Environmental and Climate Change: Natural and Related Technogenic Disasters. T. 4: Processes in the biosphere: changes in the soil and vegetation cover and territorial waters of the Russian Federation, the cycle of substances under the influence of global climate changes and catastrophic processes). (in Russ). G.A. Zavarzin, V.N. Kudeyarov (eds). – Pushchino; Moscow: IFX i BPP RAN, IFZ RAN. 2008. 206 p.
- Soroko S.I., Nagornova Z.V., Rozhkov V.P., Shemyakina N.V.* Age-specific characteristics of EEG coherence in children and adolescents living in the European North of Russia. *Human Physiology*. 2015. 41 (5): 517–531.
<https://doi.org/10.1134/S0362119715050151>

- Soroko S.I., Shemyakina N.V., Nagornova Zh.V., Bekshaev S.S.* Longitudinal study of EEG frequency maturation and power changes in children on the Russian North. *Int J Dev Neurosci.* 2014. 38: 127–137.
https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.08.012
- Tarokh L., Carskadon M.A., Achermann P.* Developmental changes in brain connectivity assessed using the sleep EEG. *Neuroscience.* 2010. 171 (2): 622–634.
https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.071
- Thatcher R.W., North D.M., Biver C.J.* Development of cortical connections as measured by EEG coherence and phase delays. *Hum Brain Mapp.* 2008. 29 (12): 1400–1415.
https://doi.org/10.1002/hbm.20474
- Tsitseroshin M.N., Ivonin A.A., Pogosyan A.A., Mikheev V.F., Galimov R.A.* The role of the genotype in the development of the neurophysiological mechanisms involved in the spatial integration of neocortex bioelectric activity. *Human Physiology.* 2003. 29 (4): 393–407.
- Uddin L.Q., Yeo B.T.T., Spreng R.N.* Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topogr.* 2019. 32 (6): 926–942.
https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6
- van Baal G.C., Boomsma D.I., de Geus E.J.* Longitudinal genetic analysis of EEG coherence in young twins. *Behav Genet.* 2001. 31 (6): 637–651.
https://doi.org/10.1023/a:1013357714500
- van Beijsterveldt C.E., Molenaar P.C., de Geus E.J., Boomsma D.I.* Genetic and environmental influences on EEG coherence. *Behav Genet.* 1998. 28 (6): 443–453.
https://doi.org/10.1023/a:1021637328512
- Vannucci R.C., Barron T.F., Vannucci S.J.* Development of the Corpus Callosum: An MRI Study. *Dev Neurosci.* 2017. 39 (1–4): 97–106.
https://doi.org/10.1159/000453031
- Whedon M., Perry N.B., Calkins S.D., Bell M.A.* Changes in frontal EEG coherence across infancy predict cognitive abilities at age 3: The mediating role of attentional control. *Dev Psychol.* 2016. 52 (9): 1341–1352.
https://doi.org/10.1037/dev0000149
- Wiener N.* The theory of prediction. *Modern mathematics for the engineer.* Ed. *E. F. Beckenbach.* McGraw-Hill. New York. 1956.
- Xu W., Ying F., Luo Y., Zhang X.Y., Li Z.* Cross-sectional exploration of brain functional connectivity in the triadic development model of adolescents. *Brain Imaging Behav.* 2020.
https://doi.org/10.1007/s11682-020-00379-3
- Zhao Z., Wang C.* Using Partial Directed Coherence to Study Alpha-Band Effective Brain Networks during a Visuospatial Attention Task. *Behav Neurol.* 2019. 2019: 1410425.
https://doi.org/10.1155/2019/1410425
- Zhou Z., Chen Y., Ding M., Wright P., Lu Z., Liu Y.* Analyzing brain networks with PCA and conditional granger causality. *Hum Brain Mapp.* 2009. 30: 2197–2206.
https://doi.org/10.1002/hbm.20661

ЛОНГИТЮДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНОГО РАЗВИТИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ ЭЭГ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ-СЕВЕРЯН ОТ 8 ДО 16/17 ЛЕТ

Н. В. Шемякина^{1,*,###}, Ж. В. Нагорнова¹, С. И. Сороко¹

¹ *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

*e-mail: shemyakina_n@mail.ru

e-mail: natalia.shemyakina@iephb.ru

Цель исследования заключалась в выявлении общих и специфических лонгитюдных изменений пространственной синхронизации ЭЭГ у нормально развивающихся детей, проживающих в Северном регионе России. Проведен сравнительный анализ показателей функциональной и эффективной коннективности у детей и подростков обоего пола. ЭЭГ регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами у 15 здоровых детей ежегодно с 8 до 16/17 лет. Возрастные изменения ЭЭГ оценивали при анализе когерентности и причинности по Грейнджеру – в частотной и временной областях. Причинность по Грейнджеру и когерентность вычислялись в частотных диапазонах: дельта (1.6–4 Гц), тета (4–7.5 Гц), альфа1 (7.5–9.5 Гц), альфа2 (9.5–12.5 Гц), бета1 (12.5–18 Гц), бета2 (18–30 Гц) и общем/суммарном диапазоне частот ЭЭГ (1.6–30 Гц). Возрастные изменения по данным когерентности отражались в увеличении синхронизации ЭЭГ во всех частотных диапазонах. Наиболее существенные изменения когерентности были зарегистрирова-

ны в альфа2, бета1 и суммарном диапазоне ЭЭГ. Наблюдалось увеличение межполушарных когерентных связей между лобными и теменными областями коры – и у мальчиков, и у девочек. Помимо этого, у мальчиков увеличивалась межполушарная функциональная синхронизация в альфа2 и общем диапазоне ЭЭГ частот между центральными и височными областями коры. У девочек наблюдалось увеличение внутрислоушарной синхронизации между лобными и теменными областями коры. Изменения эффективной коннективности (причинности по Грейнджеру) в группе мальчиков свидетельствуют об увеличении двунаправленного влияния между сетями пассивного режима работы мозга (DMN) и фронто-париетальной сети (FPN). В группе девочек же наблюдается увеличение эффективной коннективности преимущественно от лобных к теменным отделам фронто-париетальной системы, а также наблюдается снижение эффективной коннективности в центральных и лобных областях коры (сенсомоторная сеть). Полученные данные могут свидетельствовать о различиях в возрастном развитии восходящей и нисходящей систем регуляции состояния оперативного покоя у мальчиков и девочек.

Ключевые слова: ЭЭГ, пространственная синхронизация, функциональная коннективность, эффективная коннективность, когерентность, причинность по Грейнджеру, лонгитюдное исследование, дети, подростки, Север

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

УДК 612.821+611.81.013+612.014.4

**ОТРАЖЕНИЕ ПРОЦЕССА СОЗРЕВАНИЯ ЦНС У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
СЕВЕРНОГО РЕГИОНА РФ В ДИНАМИКЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ
ПАРАМЕТРОВ ЭЭГ**

© 2021 г. В. П. Рожков^{1,*}, М. И. Трифионов¹, С. И. Сороко¹

¹ *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, Россия*

**e-mail: vlozhkov@mail.ru*

Поступила в редакцию 07.12.2020 г.

После доработки 25.01.2021 г.

Принята к публикации 02.03.2021 г.

Представлены результаты анализа формирования биоэлектрической активности мозга у детей и подростков, проживающих в северном регионе России, на основе оценки интегральных параметров многоканальной ЭЭГ. В исследованиях приняли участие 33 мальчика и 32 девочки в возрасте от 7 до 18 лет, учащихся сельской школы. Работа проведена в 2 этапа, каждый из которых состоял из осенней и весенней сессии. Регистрировали ЭЭГ, по которой строили структурную функцию и рассчитывали обобщенный спектр, а также интегральные параметры, характеризующие меру временной ($0 \leq Pt \leq 1$) и пространственной ($0 \leq Ps \leq 1$) связности ЭЭГ-процессов. Предельные значения параметров (0, 1) соответствуют случаю либо полностью упорядоченной, либо совершенно случайной пространственной или временной организации ЭЭГ. Выявлено уменьшение с возрастом значения параметра Ps , свидетельствующее о повышении пространственной связности ЭЭГ-процессов у учащихся от младших к старшим классам. Напротив, величина Pt с возрастом увеличивалась, что характеризовало уменьшение временного масштаба связности, инерционности (лабильности) ЦНС по мере взросления. Показана зависимость оценок возрастной динамики интегральных параметров ЭЭГ у школьников-северян от сезона (осень-весна) и выборочного контингента обследуемых.

Ключевые слова: дети и подростки, развитие, мозг, структурная функция ЭЭГ, Север

DOI: 10.31857/S0044467721040067

Важной задачей применения ЭЭГ в медицинской и исследовательской практике является индивидуальная диагностика уровня зрелости мозга. Период жизни от 6–7 до 17–18 лет (“школьный возраст”) характеризуется интенсивным физическим, психическим и социальным развитием ребенка. Происходят существенные изменения когнитивных функций с совершенствованием процессов восприятия, внимания, памяти (Безруких и др., 2009; Anderson, Pegone, 2018). Процессы когнитивного развития, с одной стороны, связаны с морфофункциональным созреванием ЦНС, с другой — сами являются драйвером такого созревания.

Доказательства структурного и функционального созревания мозга на протяжении не

только детского, но и всего подросткового возрастного периода получены в нейроанатомических и функциональных МРТ- и ЭЭГ-исследованиях. На протяжении второго десятилетия жизни значительно меняются соотношения объемов серого и белого вещества головного мозга (Geddes, 2004). Объем белого вещества непрерывно, хотя и с замедлением, увеличивается на протяжении возрастного периода от 10 до 30 лет (Whitford et al., 2007). В фундаментальных трудах С.Б. Дзугаевой (Дзугаева, 1975) содержатся сведения о последовательности роста и созревания проекционных и ассоциационных путей головного мозга. К числу наиболее поздно дифференцирующихся (вплоть до зрелого возраста) относятся структуры верхнего продольного

пучка, соединяющего кору лобной доли с затылочной и рядом полей теменной и височной долей. Заметно увеличивается в объеме в возрасте 7 лет и позднее важнейший комплекс комиссуральных связей — мозолистое тело, обеспечивающее сопряженную деятельность обоих полушарий.

Уровень функциональной зрелости мозга отражается в характере ЭЭГ покоя, регистрируемой в состоянии спокойного бодрствования. Показано, что с возрастом относительная мощность высокочастотных составляющих альфа-ритма растет, а относительная мощность низкочастотных составляющих ЭЭГ падает (Gasser et al., 1988; Алферова, Фарбер, 1990; Горбачевская, Кожушко, 1990). По изменениям соотношений активности в основных диапазонах частот ЭЭГ установлен принцип гетерохронного функционального созревания различных областей коры головного мозга (Алферова, Фарбер, 1990; Горбачевская, Кожушко, 1990, Vijayakumar et al., 2018). Важные сведения о направленности возрастных изменений, свидетельствующих о созревании ЦНС, получены с использованием оценок статистической связи между локальными колебаниями потенциалов в различных областях мозга методами кросс-корреляционного (в широком диапазоне частот) и когерентного (в ряду гармонических составляющих) анализа. Несмотря на серьезные замечания относительно корректности использования анализа когерентности в ЭЭГ (Кулаичев, 2009), получены воспроизводимые различными исследовательскими группами результаты, свидетельствующие о повышении с возрастом у детей и подростков когерентности отдельных гармонических составляющих в ЭЭГ (Barry et al., 2004; Мачинская и др., 2007; Thatcher et al., 2008; Gmehlin et al., 2011).

Описаны возрастная динамика и топические особенности формирования межполушарных и межрегиональных взаимосвязей ЭЭГ-процессов в левом и правом полушариях мозга (Цицерошин, Шеповальников, 2009; Gmehlin et al., 2011), которые в целом указывают на генеральную тенденцию к повышению “функциональной связности” или уровня пространственной (дистантной) синхронизации биопотенциалов мозга ЭЭГ-процессов.

Развитие количественного подхода к определению возрастных ЭЭГ-нормативов идет по пути уточнения характера зависимости отдельных показателей от возраста, а также по-

иска интегральных ЭЭГ-критериев созревания ЦНС с учетом гетерохронии формирования различных корковых регионов и волоконных структур связей между ними. Здесь речь идет как о выборе обобщенных характеристик многоканальной ЭЭГ, так и об определении набора показателей, полномерно отражающих процесс формирования ЦНС в заданном временном периоде. К числу таких показателей могут быть отнесены обобщенные характеристики частотной, пространственной и временной организации электрической активности мозга, оцениваемые по всей совокупности ЭЭГ-процессов.

Примерами интегральных характеристик пространственной связности ЭЭГ-процессов могут служить оценки коротко-дистантных и длинно-дистантных (Barry et al., 2004; Thatcher et al., 2008), “локальных” и “глобальных” (Gmehlin et al., 2011), в зависимости от межэлектродных расстояний, уровней когерентности, а также параметр *VOL*, характеризующий обобщенный уровень пространственной синхронизации биопотенциалов мозга. Параметр *VOL* рассчитывается на основе матрицы коэффициентов кросс-корреляции ЭЭГ (Барвинок, Рожков, 1992), которая в своей геометрической интерпретации позволяет представить совокупность ЭЭГ-процессов как пучок векторов, занимающий определенный “объем” в многомерном пространстве.

Показано, что при переходе учащихся от младшего школьного возраста к старшему происходит постепенное увеличение как величин “локальных” и “глобальных” уровней когерентности (Gmehlin et al., 2011; Snyder et al., 2015), величин коротко-дистантных (Thatcher et al., 2008), длинно-дистантных (Barry et al., 2004) когерентных связей, так и обобщенных уровней пространственной синхронизации ЭЭГ (Сороко и др., 2012; Кручинина и др., 2020).

Эти показатели характеризуют пространственную структуру ЭЭГ, без учета ее временной организации. Между тем процесс созревания ЦНС ярко проявляется в изменениях временной организации паттерна ЭЭГ, структуры взаимодействия волновых компонентов основных ритмов ЭЭГ (Сороко и др., 2012). Анализ вероятностных переходов волн ЭЭГ из одних частотных диапазонов к другим и использование подходов, разработанных в рамках теории графов и потоков в сетях, позволил выявить маркеры и определить “кри-

тические” возрасты, когда меняется “алгоритм” взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ (Сороко и др., 2012, Сороко и др., 2015). Однако в большинстве случаев анализ во временной области (time domain) переводится в плоскость изучения временных или фазовых отношений колебаний потенциалов в различных отведениях ЭЭГ (Jiruška, 2005). Используют также и мультивариативные статистические методы, основанные на анализе причинности Грейнджера (Granger causality) (Sekic et al., 2015; Stokes, Purdon, 2017) или на построении авторегрессионной модели прогнозирования, что позволяет выявлять направленные функциональные (“причинные”) взаимодействия активности в различных отведениях ЭЭГ (Seth, 2015; Мачинская и др., 2019).

В нашем исследовании были использованы оценки интегральных пространственных и временных параметров, которые были получены на основе построения и анализа структурной функции (SF_1) многоканальной ЭЭГ. Структурная функция, характеризующая многоканальные процессы, позволяет количественно оценивать масштабы их временной и пространственной связности (Trifonov, 2016; Rozhkov et al., 2018) и описывать общие, системные реакции мозга без подробного описания локальных изменений. При этом интегральный временной параметр может характеризовать изменения физиологической лабильности ЦНС (по А.А. Ухтомскому, 1951), а интегральный пространственный – обобщенный уровень пространственной синхронизации биопотенциалов мозга (по М.Н. Ливанову, 1972).

Применение обобщенных (интегральных) показателей облегчает решение сложной проблемы межиндивидуальной вариабельности физиологических реакций и процессов, обеспечивающих деятельность человека и его адаптацию к среде. Оценка индивидуальных или индивидуально-типологических особенностей функционирования нейрофизиологических механизмов является одним из ведущих трендов современных исследований организации нервных сетей покоя (resting-state networks) (Гаврон и др., 2019), которые могут определять специфику эмоционального и мотивационного контроля и реализации исполнительных функций (Kurgansky et al., 2020), а также изучения динамических перестроек электрической активности мозга при воздействии факторов внешней среды (Рож-

ков и др., 2019) и в процессе решения когнитивных заданий (Seghier, Price, 2018; Лебедева, Каримова, 2020).

Формирование физиологических функций и развитие организма происходят на фоне адаптации к условиям внешней среды. Неблагоприятные природно-климатические, сложные социально-бытовые условия жизни на Севере предъявляют повышенные требования к физиологическим системам растущего организма (Грибанов и др., 2016а). В течение года организм проходит естественные циклы сезонной акклиматизации к холодному и теплому периоду с контрастными изменениями фотопериодизма (Евдокимов и др., 2007).

Эти сезонные перестройки у жителей Севера обнаруживаются на уровне метаболических процессов (Бойко, 2005), выявляются в цирканнуальных ритмах нейроэндокринных функций (Кубасов и др., 2006). Изменение продолжительности светового дня является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на формирование биоэлектрической активности головного мозга у школьников-северян (Грибанов и др., 2016б). Процесс адаптации определяется функциональными возможностями организма, ее “ценой” может быть истощение физиологических резервов, что проявляется в замедлении темпов созревания организма и формирования ЦНС (Сороко и др., 2005).

Целью работы являлось изучение возрастной динамики формирования биоэлектрической активности мозга у детей и подростков-северян школьного возраста на основе анализа интегральных параметров многоканальной ЭЭГ, характеризующих временной и пространственный масштабы связности колебаний ЭЭГ-процессов, а также обобщенных по совокупности отведений ЭЭГ левого и правого полушария показателей частоты основного ритма и “глобальной мощности поля” (многомерного аналога дисперсии колебаний потенциалов). В числе отдельных задач было сопоставление оценок возрастной динамики показателей при обследовании одного и того же контингента учащихся в осенний и весенний период, а также двух различающихся по списочному составу групп учащихся, в разное время проживающих на одной и той же территории.

Таблица 1. Количество мальчиков и девочек в трех возрастных группах, обследованных на каждом из этапов
Table 1. Number of males and females in three age groups surveyed at each of the four sessions

Возрастная группа	Этап 1, сессия 1		Этап 1, сессия 2		Этап 2, сессия 3		Этап 2, сессия 4	
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки	мальчики	девочки
Младшая	8	7	9	7	6	4	6	6
Средняя	8	10	8	10	6	3	7	4
Старшая	9	8	9	8	5	7	5	3
Итого	25	25	26	25	17	14	18	13

МЕТОДИКА

В исследованиях приняли участие 33 мальчика и 32 девочки в возрасте от 7.6 года до 18 лет, учащихся сельской школы Архангельской обл. (61° с.ш., 41° в.д.). Работа проведена в два этапа, каждый из которых включал осеннюю и весеннюю сессии. На первом этапе в ходе сессии 1 (октябрь 2008 г.) обследованы 50 школьников, сессии 2 (апрель 2009 г.) – 51 школьник, на втором этапе в ходе сессии 3 (октябрь 2012 г.) – 31 школьник, сессии 4 (март 2013 г.) – 31 школьник. Сведения о количестве мальчиков и девочек, разбитых на 3 возрастные группы (младшая, средняя, старшая) для каждого сезона обследования, даны в табл. 1. Младшую группу составляли школьники 7–11.5 лет, среднюю – школьники 11.6–14.5 лет и старшую – школьники 14.6–18 лет. Все 50 школьников, участвовавших в обследованиях на 1-м этапе, приняли участие в работе на втором этапе. В числе обследуемых на 2-м этапе были 23 школьника, участвовавших в работе и в осеннюю, и в весеннюю сессии. Всего в течение двух этапов работы и 4 сессий выполнено 163 регистрации ЭЭГ. Все исследования проводились с соблюдением требований Хельсинкской Декларации. Протокол исследований утвержден Комиссией по этике Ученого совета ИЭФБ РАН. Родители учащихся были информированы о целях обследования и дали согласие на его проведение. Все испытуемые участвовали в исследованиях добровольно.

ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе ЭЭГА-21/26 “Энцефалан-131–03” (фирмы “Медиком МТД”, Россия) в 21 отведении по международной системе “10–20” в полосе 0.5–70 Гц с частотой дискретизации 250 Гц. Использовали монополярные отведения с объединенными ушными референтными электродами. Представленные в статье результаты относятся к 16 отведениям: Fp1,

Fp2, F7, F3, F4, F8, T3, C3, C4, T4, T5, P3, P4, T6, O1, O2.

Регистрацию ЭЭГ проводили по схеме стандартного клинико-диагностического обследования с записью ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми и открытыми глазами с применением функциональных нагрузок (фотостимуляция, гипервентиляция). Испытуемые располагались в удобном кресле с подлокотниками. Представленные результаты характеризуют состояние спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Участки записей, содержащие двигательные, электроокулографические, электродные артефакты, исключали из обработки. Для дальнейшего анализа частотный диапазон ЭЭГ ограничили пределами от 1.6 до 30 Гц.

Согласно предложенному нами ранее методу анализа ЭЭГ-данных (Trifonov, 2016; Рожков и др., 2019), каждая запись ЭЭГ, представленная в виде векторного временного ряда последовательных значений амплитуд в n отведениях ($n = 8$ для отведений левого или правого полушария, $n = 16$ для всей совокупности отведений), предварительно центрировалась путем вычитания соответствующего среднего в каждом отведении и нормировалась на величину определителя выборочной ковариационной матрицы в степени $1/(2n)$. В результате получали новый векторный временной ряд, который являлся безразмерным и характеризовался одинаковой выборочной обобщенной дисперсией для всех испытуемых. Полученный векторный временной ряд анализировали на основе $S\Phi_1$ (Trifonov, 2016), определяемой как среднее приращение амплитуды вектора в 8- или 16-мерном (по числу отведений ЭЭГ) пространстве на интервалах, кратных интервалу дискретизации ЭЭГ (4 мс).

Определенная выше $S\Phi_1$ характеризует ЭЭГ-запись в целом, учитывая сигналы от всех 16 (или 8) отведений, и представляет со-

бой кривую, имеющую начальную восходящую ветвь, переходящую или стремящуюся в пределе к горизонтальной асимптоте A_{sf} , как показано на рис. 1.

Оценивали значение $СФ_1(\Delta t)$ при минимальном временном масштабе Δt , величину A_{sf} , а также значение горизонтальной асимптоты $СФ_{1sh}$ для гипотетической случайной (“шумовой”) ЭЭГ_ш. Для получения оценки A_{sf} производился расчет $СФ_{1sh}$ путем случайного перемешивания порядка следования значений амплитуд реальной ЭЭГ одновременно по всем отведениям. Такое перемешивание производилось в среде MATLAB с использованием функции *randperm* и приводило к разрушению корреляционных связей между значениями амплитуд внутри каждого отведения, но сохраняло неизменной выборочную корреляционную матрицу. Значение $СФ_{1sh}$ вычислялось по аналитической формуле (Вадзинский, 2001). На основе $СФ_1(\Delta t)$, A_{sf} и $СФ_{1sh}$ рассчитывали величины $Ps = СФ_{1sh}/A_{sf}$ ($0 \leq Ps \leq 1$) и $Pt = СФ_1(\Delta t)/A_{sf}$ ($0 \leq Pt \leq 1$).

Важно подчеркнуть, что временная упорядоченность относится здесь к минимальному временному масштабу Δt . Крайние значения (0 и 1) параметров Ps и Pt соответствуют полностью детерминированной и “случайной” пространственной и, соответственно, временной организации ЭЭГ в целом. Отметим, что параметр Pt служит для оценки масштаба интегральной временной корреляции многоканальной ЭЭГ, тогда как значение Ps характеризует уровень пространственной взаимосвязи ЭЭГ между всеми отведениями, поскольку величина A_{sf} связана с определителем выборочной корреляционной матрицы ЭЭГ (Trifonov, 2016).

Оценки Ps , Pt были получены как для 4-секундных, так и для более длительных (порядка 30–60 с) чистых от артефактов эпох анализа ЭЭГ. Расчет $СФ_1$, определение параметров Ps , Pt , а также спектральный анализ $СФ_1$ проводился в среде MATLAB, причем для оценки спектральной плотности мощности (спектра) $СФ_1$ использовалась функция *fft*. Прямое дискретное преобразование Фурье выполнялось на интервале 8.192 с (2048 отсчетов) за пределами начальной восходящей ветви $СФ_1$.

К числу анализируемых интегральных показателей было также добавлено значение обобщенной (генеральной) дисперсии GV , рассчитываемой по матрице ковариации 16-канальной ЭЭГ, а также по 8 отведениям от-

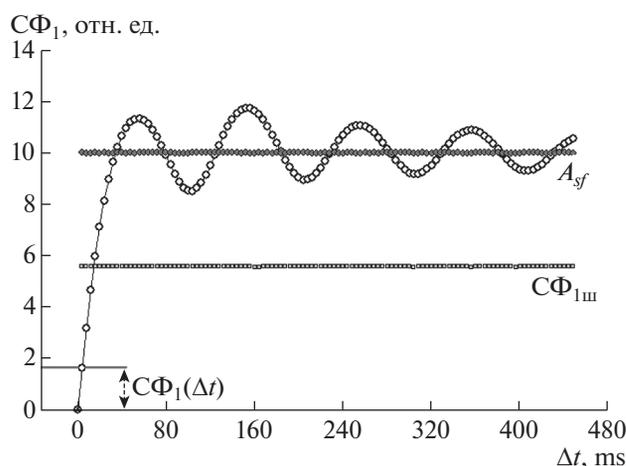


Рис. 1. Структурная функция многоканальной ЭЭГ ($СФ_1$) и характеристики, используемые для расчета интегральных параметров ЭЭГ. По горизонтальной оси (Δt) – временной интервал, мс, по вертикальной оси ($СФ_1$) – значение структурной функции в отн. ед. A_{sf} – горизонтальная асимптота реальной $СФ_1$, $СФ_{1sh}$ – горизонтальная асимптота для гипотетической случайной (“шумовой”) ЭЭГ_ш, $СФ_1(\Delta t)$ – значение $СФ_1$ при минимальном временном интервале (лаге) $\Delta t = 4$ мс.

Fig. 1. Structure function of multichannel EEG (SF_1) and features used to calculate integral EEG parameters. Along the horizontal axis (Δt) – time lag, ms, along the vertical axis (SF_1) – the value of the structure function in rel. units. A_{sf} – horizontal asymptote of real SF_1 , SF_{1sh} – horizontal asymptote for a hypothetical random (“noise”) EEG_{sh}, $SF_1(\Delta t)$ – value of SF_1 at the minimal time lag $\Delta t = 4$ ms.

дельно для левого (Fp1, F7, F3, T3, C3, T5, P3, O1) и правого (Fp2, F4, F8, C4, T4, P4, T6, O2) полушария мозга. Обобщенная дисперсия является многомерным аналогом одномерной дисперсии, которая характеризует диапазон колебаний случайной величины, и является оценкой абсолютных размеров вариации амплитуды ЭЭГ-сигналов в совокупности отведений.

Статистическую связь между возрастом школьников и величиной параметров $СФ_1$ и GV оценивали на основе коэффициентов корреляции по Пирсону. С целью изучения влияния факторов “Сессия” (4 градации), “Пол” (2 градации) и “Возраст” (3 градации: 7–11.5 лет, 11.6–14.5 лет и 14.5–18 лет) на показатели ЭЭГ использовали трехфакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Применяли процедуру апостериорных сравнений с использованием критериев Фишера и Тьюки. Коэффициенты корреляции, а также разли-

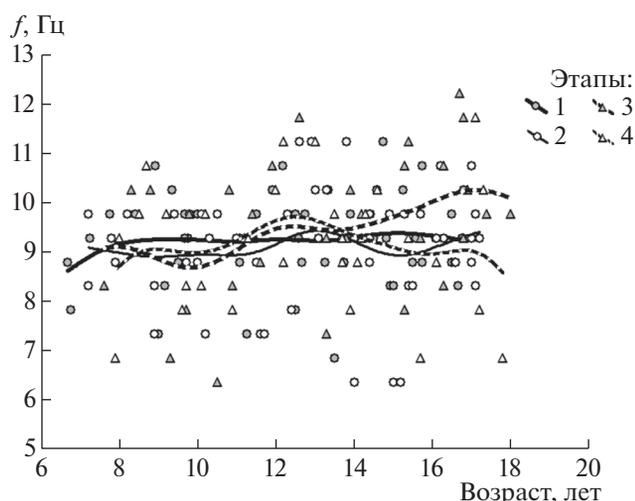


Рис. 2. Оценка возрастной динамики частоты основного ритма ЭЭГ по 4 выборкам школьников в 4 сессиях исследования. По горизонтальной оси – возраст в годах, по вертикальной оси – частота основного ритма, в Гц. Каждый символ соответствует одному ребенку; школьники, участвовавшие в исследованиях в одной и той же сессии, обозначены одинаковыми символами. Сплошные и штриховые линии аппроксимируют изменения параметра с возрастом методом наименьших квадратов.

Fig. 2. Assessment of age-related dynamics of the frequency of the main EEG rhythm based on 4 samples of the schoolchildren at 4 sessions of the study. The horizontal axis is an age, in years, the vertical axis is the frequency of the main rhythm, in Hz. Each symbol corresponds to one child; the schoolchildren who participated in the research at the same session are marked with the same symbols. Solid and dashed lines approximate changes in parameter with age using the least squares method.

чия между средними величинами параметров считали значимыми при $p < 0.05$. Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи пакета программ Statistica-10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные дисперсионного анализа, в котором в качестве зависимой переменной взята возрастная группа, а предикторами служили пол ребенка и сессия, показывают, что возрастные группы были относительно сбалансированы по числу мальчиков и девочек на каждом этапе исследований. Об этом свидетельствует то, что главные эффекты взаимодействия “возрастная группа – пол”: $F(1, 155) = 0.23$, $p = 0.64$ и “возрастная группа – сес-

сия”: $F(3, 155) = 0.40$, $p = 0.75$ – статистически незначимы.

Частоту доминирующего ритма ЭЭГ индивидуально для каждого школьника определяли по положению максимума амплитудного спектра $СФ_1$, рассчитанной по 16 отведениям ЭЭГ. Поскольку $СФ_1$ рассчитывали на основе многоканальной ЭЭГ, этот показатель служил обобщенной характеристикой индивидуальной частоты доминирующего ритма для ЭЭГ в целом. Как показал трехфакторный дисперсионный анализ, на численное значение частоты доминирующего ритма не оказывали значимого влияния факторы Сессия и Пол ($F(3, 139) = 0.64$, $p = 0.59$; $F(1, 139) = 0.71$, $p = 0.39$ соответственно), слабая статистическая связь обнаружилась с фактором Возраст ($F(2, 139) = 3.14$, $p = 0.046$). Возрастная динамика показателя частоты с аппроксимацией методом наименьших квадратов показана на рис. 2.

Коэффициенты корреляции между частотой доминирующего ритма и возрастом школьников составили на 1-й сессии $r = 0.09$, на 2-й сессии $r = 0.07$, на 3-й сессии $r = 0.36$ ($p = 0.046$), на 4-й сессии $r = -0.001$, по совокупности наблюдений $r = 0.13$. То есть только для одной (третьей) сессии обследования выявлена значимая статистическая связь между переменными, характеризующая слабо выраженную тенденцию к увеличению частоты доминирующего ритма ЭЭГ с возрастом у школьников.

С учетом отсутствия значимого влияния на величину данного показателя факторов Сессия и Пол и минимального влияния фактора Возраст можно дать совокупную оценку распределения доминирующей частоты $СФ_1$ ЭЭГ по всему контингенту школьников: размах от 6.3 до 12.2 Гц, среднее 9.2 ± 1.18 Гц ($m \pm sd$), медиана 9.3 Гц, 1-я квартиль 8.8 Гц, 3-я квартиль 9.9 Гц. При этом у 8 школьников доминирующая частота ЭЭГ на том или ином этапе обследования была менее 7 Гц.

Значения трех других интегральных параметров оценивали отдельно для отведений левого и правого полушария мозга.

В табл. 2 приведены данные дисперсионного анализа, характеризующие зависимость величин трех интегральных показателей многоканальной ЭЭГ: Pt , Ps и GV – от влияния трех факторов: Возраста и Пола школьников, а также Сессии обследования. Величина каждого из трех анализируемых показателей за-

Таблица 2. Оценка влияния факторов “Сессия”, “Возраст” и “Пол” на значения трех интегральных показателей ЭЭГ для левого и правого полушария мозга (данные дисперсионного анализа, $n = 163$)**Table 2.** Estimates of the influence of the factors “Session”, “Age” and “Sex” on the values of three integral EEG parameters for the left and right hemispheres of the brain (analysis of variance, $n = 163$)

Показатель, фактор	Левое полушарие			Правое полушарие		
	P_t	P_s	GV	P_t	P_s	GV
Сессия	23.05**	6.35**	9.76**	28.68**	3.31*	7.70**
Пол	2.31	0.01	0.02	1.14	1.16	0.01
Возраст	16.02**	10.70**	24.07**	14.55**	12.75**	21.74**

Примечание. * $p < 0.025$, ** $p < 0.001$.Note. * $p < 0.025$, ** $p < 0.001$.**Таблица 3.** Коэффициенты корреляции между изменениями интегральных параметров ЭЭГ и возрастом школьников**Table 3.** Correlation coefficients between changes in the integral parameters of the EEG and the age of schoolchildren

Параметр	Левое полушарие			Правое полушарие			n
	P_t	P_s	GV	P_t	P_s	GV	
Сессия 1	0.34*	-0.60***	-0.50***	0.29*	-0.62***	-0.45***	50
Сессия 2	0.43**	-0.47***	-0.51***	0.42**	-0.51***	-0.48***	51
Сессия 3	0.61***	-0.12	-0.62***	0.69***	-0.08	-0.61***	31
Сессия 4	0.58***	-0.12	-0.66***	0.52**	-0.20	-0.66***	31
Сессия 1–4	0.38***	-0.36***	-0.52***	0.35***	-0.41***	-0.51***	163

Примечание. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.Note. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

висела от влияния факторов Сессия исследования и Возраст и не зависела от фактора Пол. Принимая во внимание отсутствие значимых различий у мальчиков и девочек в величинах P_t , P_s и GV в каждой из трех возрастных групп во всех сессиях исследования, дальнейший анализ был проведен без учета пола детей и подростков (данные мальчиков и девочек были объединены).

Диаграммы рассеяния на рис. 3 отображают зависимость параметра P_t от возраста учащегося. Логарифмическая аппроксимация динамики P_t показывает тенденцию к увеличению с возрастом у школьников значения P_t , рассчитанного по $S\Phi_1$ как для левого, так и для правого полушария мозга. Эта тенденция более выражена для 3-ей и 4-ой сессий исследования, чем для 1-ой и 2-ой. Это находит отражение в величинах коэффициентов корреляции между значением P_t и возрастом (табл. 3). Значимые различия в величинах коэффициентов корреляции выявлены в сессиях 1 и 3 для правого полушария мозга ($p = 0.024$). Возрастная динамика параметра P_t характеризует тенденцию к уменьшению масштаба вре-

менной связности в организации биоэлектрической активности мозга у школьников от младших к старшим классам. Численные значения параметра P_t для ЭЭГ левого и правого полушария мозга значимо не различались в каждой из 4 сессий исследования (величина t -критерия варьировала от 0.41 до 1.02, $p > 0.05$).

Изменения в зависимости от возраста у учащихся параметра P_s показаны на рис. 4. Аппроксимация динамики P_s логарифмической функцией демонстрирует тенденцию к уменьшению с возрастом у школьников значения P_s , более выраженную в сессиях 1 и 2, чем в сессиях 3 и 4, что подтверждается оценками коэффициентов корреляции между P_s и возрастом (табл. 3). Эти изменения характеризуют повышение уровня пространственной связности в ЭЭГ у учащихся от младшего к старшему возрасту. Возрастная динамика параметра P_s в каждой сессии исследования для левого полушария мозга соответствует таковой для правого полушария.

Численные значения параметра P_s для ЭЭГ левого и правого полушария мозга значимо не различались в первой и четвертой

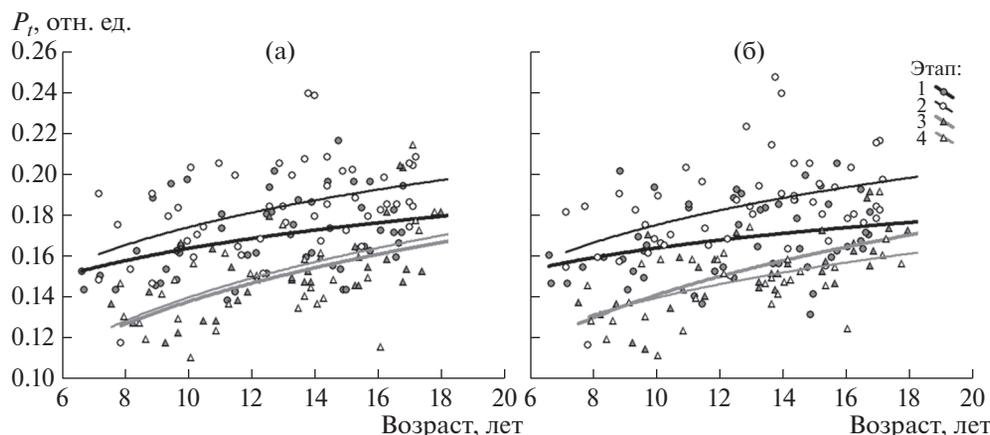


Рис. 3. Оценка возрастной динамики параметра P_t , рассчитанного по СФ₁ ЭЭГ для левого (а) и правого (б) полушария мозга по 4 выборкам школьников в 4 сессиях исследования. По горизонтальной оси – возраст в годах, по вертикальной оси – значение P_t в отн. ед. Каждый символ соответствует одному ребенку; школьники, участвовавшие в исследованиях в одной и той же сессии, обозначены одинаковыми символами. Черные линии: толстая – сессия 1, тонкая – сессия 2; серые линии: толстая – сессия 3, тонкая – сессия 4. Аппроксимация динамики логарифмической функцией.

Fig. 3. Assessment of the age dynamics of the P_t parameter, calculated from the EEG SF₁ for the left (a) and the right (б) cerebral hemispheres, based on 4 samples of the schoolchildren at 4 sessions of the study. The horizontal axis is the age, in years, the vertical axis is the P_t value in relative units. Each symbol corresponds to one child, the schoolchildren who participated in the research at the same session are marked with the same symbols. Black lines: thick – session 1, thin – session 2; gray lines: thick – session 3, thin – session 4. Approximation of the dynamics is done by a logarithmic function.

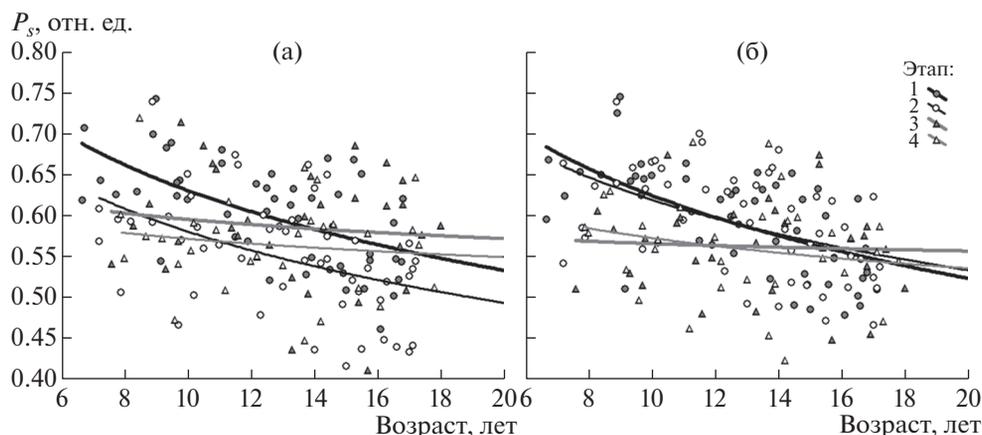


Рис. 4. Оценка возрастной динамики параметра P_s , рассчитанного по СФ₁ ЭЭГ для левого (а) и правого (б) полушария мозга по 4 выборкам школьников в 4 сессиях исследования. По вертикальной оси – значение P_s в отн. ед. Обозначения как на рис. 3.

Fig. 4. Evaluation of the age dynamics of the P_s parameter, calculated by the EEG SF₁ for the left (a) and the right (б) hemispheres of the brain according to 4 samples of the schoolchildren at 4 sessions stages of the study. Vertical axis – P_s value in relative units. Designations are the same as for fig. 3.

сессии исследований. Во второй сессии величина параметра P_s для левого полушария в среднем была значимо меньше, чем для правого ($t(50) = -6.82, p < 0.001$), в третьей, напротив, величина параметра P_s для левого полушария в среднем была значимо больше, чем для правого ($t(30) = 2.55, p < 0.02$).

Величина показателя GV также демонстрировала тенденцию к уменьшению с возрастом у учащихся. Судя по численным значениям коэффициентов корреляции, такое снижение было относительно более выражено для 3 и 4 сессий, чем для 1 и 2 сессий исследования (табл. 3).

Таблица 4. Значение t -критерия (зависимые выборки) и оценки значимости различий при сравнении интегральных параметров ЭЭГ, рассчитанных для левого и правого полушария мозга, в осеннем (сессия 1, 3) и весеннем (сессия 2, 4) сезонах

Table 4. The value of the t -test (dependent samples) and the assessment of the significance of differences when comparing the integral EEG parameters calculated for the left and the right hemispheres of the brain in the autumn (session 1, 3) and spring (session 2, 4) seasons

Сессии	Левое полушарие, параметр			Правое полушарие, параметр			n
	P_t	P_s	GV	P_t	P_s	GV	
1 и 2	-5.43*	7.11*	11.05*	-6.38*	0.58	7.77*	50
3 и 4	-0.54	1.98	1.17	0.39	0.22	0.98	23

Примечание.* $p < 0.001$.

Note. * $p < 0.001$.

Численные значения показателя GV в первой и второй сессии исследования для ЭЭГ левого полушария мозга были меньше, чем для правого ($t(49) = -2.62$, $p = 0.012$; $t(50) = -9.19$, $p < 0.001$) соответственно). В третьей сессии величина GV для ЭЭГ в левом полушарии мозга была выше, чем в правом ($t(30) = -2.55$, $p = 0.019$), тогда как в четвертой сессии билатеральные различия величины GV были статистически незначимы ($t(30) = 1.90$).

Поскольку исследования в сессиях 1 и 3 проведены в октябре месяце, а в сессиях 2 и 4 – в апреле и марте соответственно, и практически на одном и том же контингенте с разницей в 6 (сессии 1 и 2) и 5 (сессии 3 и 4) месяцев, мы оценили эффект влияния сезона (осень-весна) на 4 анализируемых интегральных параметрах. Эффект оценивали методом сравнения зависимых переменных, т.е. сопоставляли значения интегральных параметров для тех школьников, которые приняли участие и в осеннем, и в весеннем исследовании. На этапе 1 такое сопоставление было проведено у 50 школьников, на этапе 2 – у 23 школьников.

В целом по всей группе учащихся значимых сезонных изменений частоты основного ритма ЭЭГ, оцениваемой по данным спектрального анализа СФ, не выявлено: $t(49) = 1.07$, $p = 0.29$ для сессий 1 и 2; $t(22) = -0.39$, $p = 0.69$ для сессий 3 и 4.

В табл. 4 даны оценки сезонных изменений трех других интегральных параметров ЭЭГ. Величина параметра P_t в целом по группе учащихся в сессии 1 была меньше, чем в сессии 2, что характеризовало более высокий уровень временной связности ЭЭГ-процессов во время осеннего сезона в сравнении с последующим весенним, как для левого, так и для правого полушария мозга. Величина

параметра GV , напротив, в сессии 1 была больше, чем в сессии 2 для ЭЭГ в обоих полушариях мозга, что отражало более высокие значения интегральной амплитуды ЭЭГ во время осеннего сезона в сравнении с последующим весенним, как для левого, так и для правого полушария мозга. Величина параметра P_s для ЭЭГ-процессов в правом полушарии мозга в обеих сессиях исследования значимо не различалась. Для ЭЭГ-процессов в отведениях левого полушария величина параметра P_s была выше в сессии 1 в сравнении с сессией 2, что характеризовало больший уровень пространственной связности колебаний потенциалов мозга в период весеннего сезона в сравнении с осенним сезоном.

Сопоставление значений интегральных параметров ЭЭГ у 23 школьников, которые участвовали в исследованиях в сессиях 3 и 4 на этапе 2, не выявило значимых различий в величинах параметров при первой (осенней) и второй (весенней) регистрации ЭЭГ как для левого, так и для правого полушария мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мы хотим отметить две важные особенности нашего подхода к анализу биоэлектрической активности мозга. Первая из них состоит в использовании интегральных показателей, расчет которых основан на построении СФ₁ многоканальной ЭЭГ и которые представляют собой обобщенные оценки по всей совокупности ЭЭГ-процессов, регистрируемых в различных отведениях. Это позволяло оценивать динамику функционального созревания мозга как целого, без подробного описания локальных изменений, которые могут протекать гетерохронно в различных областях мозга.

Вторая особенность нашего подхода состояла в одновременной раздельной оценке пространственного и временного параметра, расчет которых базировался на одной и той же основе — $S\Phi_1$ многоканальной ЭЭГ.

Широко используемые в онтогенетических исследованиях созревания ЦНС и становления когнитивных функций оценки значений взаимной когерентности или коэффициентов кросс-корреляции, характеризующие определенные стороны пространственной организации ЭЭГ, не содержат информации о временных параметрах организации ЭЭГ-процессов, кроме ссылки на длительность эпохи анализа. Временная составляющая появляется только при сопоставлении этих оценок в последовательных эпохах анализа.

Отчасти дефицит подходов к изучению организации временной упорядоченности ЭЭГ восполняется методами анализа вероятностей переходов волновых компонентов одних диапазонов частот ЭЭГ в те же или другие диапазоны (“алгоритмов взаимодействия” между основными “ритмами” ЭЭГ) (Сороко и др., 2012; Soroko et al., 2015) или анализа длительности и вероятности изменения “микросостояний мозга”, характеризующихся определенным паттерном топического распределения колебаний потенциалов (Khanna et al., 2015; Michel, Koenig, 2018).

Мы предлагаем параметр Pt в качестве меры оценки временного масштаба упорядоченности ЭЭГ-процессов. Если согласиться с мнением, что для описания нейродинамики требуется целый набор характеристических временных шкал, от миллисекунд до суток и более (Koenig et al., 2005; Harris, Gordon, 2015; Khambhati et al., 2018), то Pt будет принадлежать масштабу миллисекундного диапазона.

Полученные нами результаты демонстрируют тенденцию к увеличению значения параметра Pt у учащихся в зависимости от возраста. С учетом заданной шкалы изменений Pt (0, 1) такой рост означает, что чем старше ребенок, тем менее детерминированными во времени становятся ЭЭГ-процессы. Или, иными словами, с возрастом у школьников уменьшается временной масштаб связности, инерционность ЭЭГ-процессов.

Нами (Rozhkov et al., 2018; Рожков и др., 2019) было высказано предположение, что имеется содержательная связь между оценками инерционности — физиологической лабильности в смысле классической физиоло-

гии — и мерой временной связности ЭЭГ-процессов. Интервал времени до достижения $S\Phi_1$ своей горизонтальной асимптоты, угол подъема начального сегмента $S\Phi_1$, величина смещения $S\Phi_1$ на заданном (минимальном) интервале (используемая в расчете Pt) могут характеризовать, как долго система удерживает след памяти о своем предыдущем состоянии, а следовательно, позволяют оценивать, насколько система инерционна.

А.А. Ухтомский определял лабильность как “скорость, с которой данный физиологический субстрат успевает переходить от состояния покоя к состоянию возбуждения и обратно ... к состоянию физиологического покоя с готовностью к новой реакции”. При этом “интервал возбуждения (продолжительность состояния возбуждения) характеризует степень инерционности субстрата” (Ухтомский, 1951). Чем значение параметра Pt больше, тем выше функциональная подвижность (физиологическая лабильность) нервных процессов, и наоборот, чем оно меньше, тем меньше и уровень физиологической лабильности. Подтверждение обоснованности предположения о правомерности рассмотрения Pt как косвенной оценки параметра физиологической лабильности получено при анализе динамики Pt при исследовании воздействия на ЦНС острой гипоксии (Рожков и др., 2019). Так, для лиц с повышенной чувствительностью к дефициту кислорода, при пребывании в условиях острой гипоксии, на фоне снижения функционального состояния мозга, было характерно резкое уменьшение величины Pt , свидетельствующее о снижении уровня функциональной подвижности нервных процессов. Подобное снижение уровня физиологической лабильности ЦНС, повышение инерционности нервных процессов, могло служить основой замедления (впоследствии и нарушения) процессов восприятия, когнитивных функций и целенаправленной деятельности.

Соответственно, мы полагаем, что уменьшение временных масштабов внутренней связности ЭЭГ-процессов (уменьшение величины интегрального временного параметра Pt) отражает повышение функциональной подвижности нейродинамических процессов у учащихся от младших к старшим классам, обеспечивая ускорение процессов восприятия и переработки информации, повышение скорости и точности умственной работы.

Изменения интегрального параметра P_s , являющегося мерой пространственной связности ЭЭГ-процессов, имели противоположную направленность, с возрастом величина параметра уменьшалась. Согласно своему определению, параметр P_s может характеризовать обобщенный уровень пространственной (дистантной) синхронизации колебаний потенциалов многоканальной ЭЭГ, уровень пространственной взаимосвязи ЭЭГ между всеми отведениями, поскольку величина A_{sf} (значение асимптоты $S\Phi_1$) связана с определителем выборочной корреляционной матрицы ЭЭГ (Trifonov, 2016). Предельные значения параметра P_s (0, 1) соответствуют абсолютной пространственной синхронизации (сугубо детерминированному процессу) и полному отсутствию пространственной синхронизации (“чисто” случайным процессам во всех отведениях). Сам термин “пространственная синхронизация” ввел М.Н. Ливанов (Ливанов, 1972). В зарубежной литературе в настоящее время используют понятие “функциональная связность” (functional connectivity) (Babiloni et al., 2020). Возрастание показателя пространственной синхронизации (функциональной связности) между ЭЭГ-процессами в различных отведениях ЭЭГ может отражать повышение согласованности в работе отдельных корковых зон (Ливанов, 1972; Цицерошин, Шеповальников, 2009; O’Neill et al., 2018).

Результаты нашей работы демонстрируют тенденцию к снижению величины параметра P_s с возрастом, что характеризует повышение уровня пространственной синхронизации ЭЭГ, функциональной связности ЭЭГ-процессов у учащихся от младших классов к старшим. Полученные данные о повышении уровня пространственной синхронизации ЭЭГ-процессов у детей и подростков согласуются с результатами кросс-корреляционного анализа ЭЭГ (Цицерошин, Шеповальников, 2009) и оценками интегральных показателей (VOL), характеризующих обобщенный уровень линейной взаимосвязи между колебаниями потенциалов в отведениях левого, правого полушария мозга, и в целом в совокупности всех отведений ЭЭГ (Сороко и др., 2012). Показано, что эта тенденция может сохраняться и в период юности вплоть до достижения зрелого возраста (Кручинина и др., 2020). Данные анализа уровней когерентности отдельных гармонических составляющих в ЭЭГ, используемых при изучении топиче-

ских особенностей формирования межполушарных и межрегиональных взаимосвязей ЭЭГ в левом и правом полушариях мозга, также показывают генеральную тенденцию к повышению уровня функциональной связности между ЭЭГ-процессами с возрастом у детей и подростков, по крайней мере в области частоты спектрального максимума основного ритма ЭЭГ (Мачинская и др., 2007; Gmehlin et al., 2011).

Топически-избирательное возрастание пространственной синхронизации (функциональной связности) между ЭЭГ-процессами в различных отведениях ЭЭГ может отражать повышение согласованности в работе отдельных корковых зон, обеспечивающих формирование функциональной системы для осуществления когнитивной или моторной деятельности (Ливанов, 1972; Цицерошин, Шеповальников, 2009; Stevens, 2016). Возрастание уровня пространственной синхронизации ЭЭГ-процессов в целом может быть связано с формированием состояния “оперативного покоя” (Ухтомский, 1951), мобилизационной готовности к ответной реакции, действию или деятельности.

Стабильную и однозначно воспроизводимую на обоих этапах исследования возрастную динамику показывал показатель “обобщенной дисперсии” GV , изменения которого говорили об уменьшении с возрастом у школьников общей “мощности” колебаний потенциалов. Обобщенная дисперсия является многомерным аналогом дисперсии, которая характеризует диапазон колебаний случайной величины. Она характеризует мощность переменной составляющей случайного процесса и является обобщающей характеристикой абсолютных размеров вариации амплитуды ЭЭГ-сигналов в совокупности отведений. Как известно по данным визуального и численного анализа, в раннем онтогенезе в целом амплитуда ЭЭГ растет, достигая в среднем наибольших значений у детей дошкольного возраста, после чего снижается (Алферова, Фарбер, 1990). Такое снижение, от младшего школьного возраста к старшему, отражается в суммарных показателях спектра мощности колебаний потенциалов (Gasser et al., 1988), более выраженном для низкочастотного (дельта и тета) ЭЭГ-диапазона (Алферова, Фарбер, 1990; Демин и др. 2013). Это снижение мощности ЭЭГ-процессов может быть связано с уменьшением объема серого вещества мозга, выявляемого в МРТ-иссле-

дованиях у детей начиная с 10-летнего возраста (Giedd, 2004). Уменьшение массы нервных элементов и сокращение синаптической базы процессов локальной синхронизации в ЭЭГ может обуславливать снижение мощности электрогенеза коры, а приходящееся на этот же возрастной период постепенное уменьшение величины гемодинамической реакции (BOLD-сигнала на фМРТ) (Murphy et al., 1996) может отражать тенденцию к оптимизации уровня метаболических затрат и снижению энергетического “запроса” для обеспечения деятельности ЦНС (Lüchinger et al., 2012).

Одним из наиболее ярких показателей созревания мозга в детском возрасте является увеличение частоты основного ритма ЭЭГ. Полагают, что для определения соответствия уровня зрелости ЭЭГ возрасту лучше всего подходят оценки основного ритма ЭЭГ в затылочных зонах (Gasser et al., 1988; Takagaki et al., 2015), однако при этом приходится принимать во внимание также гетерохронность формирования ЭЭГ в других отделах коры мозга (Алферова, Фарбер, 1990; Горбачевская, Кожушко, 1990; Vijayakumar et al., 2018). В нашем исследовании использована обобщенная оценка частоты основного ритма, которую делали на основе расчета спектра СФ. Структурная функция в нашем случае характеризует многоканальную ЭЭГ, и мы не можем привести аналитической формулы, связывающей эту обобщенную оценку с оценками частоты в каждом конкретном отведении. Квартильные (25–75%) границы от 8.8 до 9.9 Гц вполне соответствовали нормативным оценкам частоты основного ритма у детей и подростков школьного возраста, хотя у 8 школьников доминирующая частота ЭЭГ на том или ином этапе обследования была менее 7 Гц. По результатам проведенного исследования на одной (3-й) сессии обнаружилась слабая статистическая связь между частотой основного ритма и возрастом, для остальных трех сессий такой связи выявлено не было. Имеются сведения о тенденции к увеличению частоты основного ритма ЭЭГ у детей и подростков в школьном возрасте (Gasser et al., 1988), мы также отмечали данную тенденцию при обследовании детей на севере Магаданской области (Сороко и др., 2012). Между тем, по данным (Алферова, Фарбер, 1990; Горбачевская, Кожушко, 1990), частота основного ритма в целом достигает индивидуальных дефинитивных значений у

детей в возрасте 11–13 лет, после чего либо стабилизируется на достигнутом уровне, либо может даже снижаться в середине пубертатного периода, вновь возрастая к его окончанию (Комкова, 2018).

При изучении физиологических функций организма и поведения человека невозможно обойти вниманием вопрос полового диморфизма (Etchell et al., 2019). Отличия в морфологии головного мозга у лиц разного пола (Murphy et al., 1996) находят отражение и в организации биоэлектрической активности мозга (Clarke et al., 2004, Комкова, 2018, Kurgansky et al., 2020). На основании результатов метаанализа работ различных научных коллективов за последние 40 лет, в которых сопоставлялись данные нейровизуализационных методов исследования межполушарной асимметрии и оценки половых различий когнитивных процессов, был сделан вывод, что половые различия несомненно обнаруживаются, они устойчивы, но сравнительно невелики по численным значениям оцениваемых параметров (Hirnstein et al., 2019).

Нам не удалось выявить статистически значимого влияния фактора Пол на величины интегральных параметров P_t , P_s и GV . Впрочем, окончательно не решен и вопрос о возрасте, в котором проявляются различия между мальчиками и девочками как при осуществлении той или иной когнитивной деятельности, так и в показателях нейродинамических процессов. Имеются основания полагать, что критическим для формирования таких различий является период полового созревания (Безруких и др., 2009; Комкова, 2018; Кручинина и др., 2020). В подростковом возрасте, по данным МРТ-исследований, время созревания различных мозговых структур у девушек опережает в среднем на 1 год (Gedd, 2004), формирование организации ЭЭГ-процессов – на 1–2 года (Алферова, Фарбер, 1990; Горбачевская, Кожушко, 1990). В исследовании, охватывающем возрастной диапазон от 8 до 30 лет, показано, что в состоянии спокойного бодрствования связанные с полом различия в изменениях уровня пространственной синхронизации ЭЭГ сравнительно невелики, но начинают значимо проявляться при деятельности, причем гетерохронно, например, при восприятии текста на слух с 12 лет, а при чтении текста – с 15 лет (Кручинина и др., 2020).

На количественные оценки динамики функционального созревания ЦНС, выра-

женности половых различий в ЭЭГ в конкретной группе обследуемых существенное влияние оказывает межиндивидуальная вариабельность изучаемых параметров. Так, численные значения статистической связи параметров Pt , Ps и GV с возрастом (см. табл. 3) отличаются для 1-го и 2-го этапов исследования. По существу на этих двух этапах мы имели дело с двумя различными, хотя и частично пересекающимися выборками детей и подростков. Применение процедуры нормирования, ориентация на интегральные, оцениваемые по всей совокупности ЭЭГ-процессов, параметры в известной степени позволяют уменьшить выборочную дисперсию оценок. Однако причина вариабельности заложена уже изначально в генетическом коде, определяющем индивидуальные особенности ЭЭГ и задающем программу ее формирования (Безруких и др., 2009).

Реализация этой программы, формирование физиологических функций и развитие организма в целом происходит при тесном взаимодействии организма и среды. Процесс развития на всех этапах онтогенеза носит адаптивный приспособительный характер, который определяется двумя важнейшими факторами: морфофункциональной зрелостью физиологических систем и адекватностью функциональных возможностей организма условиям внешней среды.

Сочетанное воздействие близких к экстремальным природных, социально-экономических и бытовых условий жизни на Севере вызывает не только функциональные отклонения, связанные с напряжением регуляторных процессов, но может также и обуславливать замедление темпов “созревания” электрогенеза мозга. Исследования, проведенные в Архангельской области, показали, что у 53% детей и подростков школьного возраста выявляются признаки незрелости (в сравнении с возрастными нормативами) электрической активности мозга в виде неустойчивости основного ритма, повышенного содержания медленноволновых (тета- и дельта-) составляющих ЭЭГ, эпизодов пароксизмальных проявлений физиологической активности. При этом у 29% учащихся наблюдается отставание в темпах формирования частотного спектра ЭЭГ на 1.5–2 года по сравнению со сверстниками из средней полосы России (Сороко и др., 2005). Отмечен своеобразный “широтный” эффект в степени выраженности признаков незрелости ЦНС: по оценкам

амплитуды и индекса активности в основных диапазонах частот, по темпам созревания ЭЭГ подростки Заполярья отстают от сверстников из Приполярного района, что может быть обусловлено более суровыми условиями жизни в Заполярье (Демин и др., 2013).

Непосредственный эффект влияния факторов среды (точнее, их комплексных сезонных перестроек) на функциональное состояние ЦНС у школьников-северян в нашем исследовании проявился в динамике значений параметров Pt , Ps и GV при их сопоставлении в осенней и весенней сессиях. Значения параметра Pt были выше, а параметров GV и Ps были ниже в весенний период в сравнении с осенним. Для параметров Pt и GV эти изменения были выражены в сравнительно равной степени для левого и правого полушария мозга. В динамике параметра Ps выявлен эффект билатеральной асимметрии. Уменьшение в весеннем периоде величины Ps , характеризующее повышение пространственной связности процессов, уровня дистантной синхронизации ЭЭГ, выявлено в левом и не выявлено в правом полушарии мозга. В работе В.В. Аршавского и соавт. (Аршавский и др., 1989) было показано значимое влияние процесса адаптации к сложным природным условиям Севера на характер и выраженность функциональной асимметрии мозга, что нашло отражение в оценках пространственной синхронизации биопотенциалов в покое и при нагрузках, адресованных преимущественно правой или левой гемисфере.

Изменения параметра GV – обобщенной дисперсии, характеризующей абсолютные размеры вариации амплитуды сигналов в многоканальной ЭЭГ, свидетельствовали об уменьшении в весенний период в сравнении с предыдущим осенним периодом величины интегральной амплитуды ЭЭГ. Более высокие значения параметра GV объяснимы значимо большей представленностью в осенний период в спектрах ЭЭГ частот медленноволнового – дельта- и тета-диапазона, что отмечено также в исследованиях Грибанова и соавт. (Грибанов и др., 2016б). Авторы этой работы обращают внимание на взаимосвязь динамики спектральных характеристик ЭЭГ с периодами естественной освещенности и полагают, что изменение продолжительности светового дня является одним из наиболее значимых факторов, влияющих на формирование биоэлектрической активности мозга у школьников-северян.

Действительно, два сезона исследований различаются противоположным характером фотопериодизма, в конце октября значительно больше продолжительность темного времени суток, в начале апреля — светлого, и имеется взаимосвязь между показателями гормонального статуса человека с длительностью светового дня (Кубасов и др., 2006). При этом изменяющийся гормональный фон создает предпосылки для развития процесса акклиматизации к изменениям температурного режима (Евдокимов и др., 2007). В весенний период по сравнению с осенним у школьников-северян в значимо большем числе случаев выявляются отклонения в ЭЭГ, свидетельствующие о дисбалансе подкорково-корковых регуляторных влияний, предположительно вследствие чрезмерного напряжения функциональных систем организма в процессе адаптации к условиям северной зимы (Rozhkov et al., 2018).

Возникает сложная проблема взаимосвязи не только факторов температуры и естественной освещенности, но также и погодных условий, состояния геомагнитного поля, оценки их раздельного и сочетанного влияния на развитие ЦНС у детей и подростков, подходы к решению которой еще только разрабатываются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для оценки динамики возрастных изменений биоэлектрической активности мозга при изучении формирования ЦНС у детей и подростков мы ориентировались на применение интегральных показателей, являющихся обобщенными характеристиками ЭЭГ-процессов в совокупности отведений как левого, так и правого полушарий, а также конвексимальной поверхности мозга в целом. Эти параметры рассчитывались на основе структурной функции многоканальной ЭЭГ так, чтобы единый пространственно-временной процесс разделить на 2 составляющие, являющиеся отдельной мерой масштаба временной (Pt) и мерой пространственной (Ps) связности ЭЭГ-процессов. В качестве дополнительных параметров использовалась частота основного ритма, рассчитываемая по максимуму спектра мощности структурной функции, и показатель GV (general variability) как многомерный аналог дисперсии ЭЭГ-про-

цесса, оцениваемый по совокупности ЭЭГ-процессов.

Полученные нами результаты демонстрируют тенденцию к увеличению значения параметра Pt у учащихся в зависимости от возраста. С учетом заданной шкалы изменений Pt (0, 1) такой рост означает, что чем старше ребенок, тем менее детерминированными во времени становятся ЭЭГ-процессы, тем меньше временной масштаб связности и, соответственно, инерционность ЭЭГ-процессов. По нашему мнению, уменьшение величины интегрального параметра Pt , уменьшение временных масштабов внутренней связности ЭЭГ-процессов отражает повышение функциональной подвижности нейродинамических процессов у учащихся от младших к старшим классам, обеспечивая ускорение процессов восприятия и переработки информации, повышение скорости и точности умственной работы. Численные значения параметра Pt для левого и правого полушария мозга значимо не различались во всех возрастных группах школьников, что объясняется строгой сонатроенностью временных масштабов связности ЭЭГ-процессов обоих полушарий мозга для совместной работы.

Изменения интегрального параметра Ps , являющегося мерой пространственной связности ЭЭГ-процессов, имеют противоположную направленность, с возрастом величина параметра уменьшается. Предельные значения параметра Ps (0, 1) соответствуют абсолютной пространственной синхронизации (сугубо детерминированному процессу) и полному отсутствию пространственной синхронизации (“чисто” случайным процессам во всех отведениях). Возрастание уровня пространственной синхронизации ЭЭГ-процессов в целом отражает повышение согласованности в работе отдельных корковых зон, усиление функционального взаимодействия между ними и может быть связано с формированием состояния “оперативного покоя” (по А.А. Ухтомскому) как мобилизационной готовности к ответной реакции, действию или деятельности.

Изменения параметра GV — обобщенной дисперсии, характеризующей абсолютные размеры вариации амплитуды сигналов в многоканальной ЭЭГ, свидетельствовали об уменьшении с возрастом у школьников об-

шей совокупной “мощности” ЭЭГ-процессов в различных отведениях. Сопоставление с нейроморфологическими данными позволяет предположить, что такое снижение мощности ЭЭГ-процессов, электрогенеза коры, может быть связано с уменьшением объема серого вещества мозга, выявляемого при МРТ-исследованиях у детей начиная с 10-летнего возраста.

Выявлены вариации интегральных параметров ЭЭГ, отражающие влияние сезонных изменений природно-климатических факторов и связанные с процессами акклиматизации у детей и подростков-северян. Значения интегрального временного параметра P_t увеличивались, тогда как значения G_V – обобщенной характеристики мощности ЭЭГ-процесса – и интегрального пространственного параметра P_s уменьшались в весенний период в сравнении с осенним. В качестве одного из факторов, вызывающих эти перестройки в ЭЭГ, можно рассматривать контрастные изменения фотопериодизма в осеннее и весеннее время. При этом возникает сложная проблема взаимосвязи целого ряда факторов – освещенности, холодового фактора, с которым связаны процессы акклиматизации к суровым условиям северной зимы, и других, требующая разработки подходов к оценке раздельного и сочетанного влияния этих факторов на развитие ЦНС у детей и подростков-северян.

Работа поддержана Госзаданием № Гос. рег. ИСГЗ АААА-А18-118012290142-9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алферова В.В., Фарбер Д.А.* Отражение возрастных особенностей функциональной организации мозга в электроэнцефалограмме покоя. В кн.: Структурно-функциональная организация развивающегося мозга. 1990. Л. Наука. С. 45–65.
- Аршавский В.В., Гельфгат Е.Л., Ротенберг В.С., Соловчук Л.Л.* Межполушарная асимметрия как фактор адаптации человека в условиях Севера. Физиология человека. 1989. 15 (5): 142–147.
- Барвинок А.И., Рожков В.П.* Особенности межцентральной координации корковых электрических процессов при умственной деятельности. Физиология человека. 1992. 18 (3): 5–16.
- Бойко Е.Р.* Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург. УрО РАН. 2005. 190 с.
- Безруких М.М., Мачинская Р.И., Фарбер Д.А.* Структурно-функциональная организация развивающегося мозга и формирование познавательной деятельности в онтогенезе ребенка. Физиология человека. 2009. 35 (6): 10–24.
- Гаврон А.А., Yacila Isabela Deza Araujo, Шарова Е.В., Смирнов А.С., Князев Г.Г., Челябинина М.В., Фадеева Л.М., Абдулаев А.А., Куликов М.А., Жаворонкова Л.А., Болдырева Г.Н., Верхлютов В.М., Пронин И.Н.* Групповой и индивидуальный фМРТ-анализ основных сетей покоя здоровых испытуемых. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2019. 69 (2): 150–163.
- Горбачевская Н.Л., Кожушко Л.Ф.* Динамика формирования ЭЭГ у мальчиков и девочек школьного возраста (по данным 9-летнего наблюдения). Журн. невропатол. 1990. 90 (8): 75–79.
- Грибанов А.В., Гудков А.Б., Попова О.Н., Крайнова И.Н.* Кровообращение и дыхание у школьников в циркумполярных условиях. Архангельск: САФУ. 2016а. 270 с.
- Грибанов А.В., Джос Ю.С., Багрецова Т.В., Бирюков И.С.* Фотопериодизм и изменения биоэлектрической активности головного мозга у школьников арктической зоны. Физиология человека. 2016б. 42 (2): 16–26.
- Демин Б.Д., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В.* Варианты возрастного формирования структуры ЭЭГ подростков Приполярных и Заполярных районов Европейского Севера. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. 2013. 1: 41–45.
- Дзугаева С.Б.* Проводящие пути головного мозга человека: в онтогенезе. М: Медицина, 1975. 253 с.
- Евдокимов В.Г., Рогачевская О.В., Варламова Н.Г.* Модулирующее влияние факторов Севера на кардиореспираторную систему человека в онтогенезе. Екатеринбург. УРО РАН. 2007. 257 с.
- Комкова Ю.Н.* Электрическая активность головного мозга у детей и подростков на разных стадиях полового созревания в состоянии покоя. Новые исследования. 2018. 1 (54): 4–25.
- Кручинина О.В., Станкова Е.П., Гальперина Е.И.* Возрастные особенности пространственно-временной организации ЭЭГ у испытуемых 8–30 лет мужского и женского пола при восприятии устных и письменных текстов. Физиология человека. 2020. 46 (3): 15–28.
- Кубасов Р.В., Демин Д.Б., Ткачев А.В.* Адаптивные реакции эндокринной системы у детей, про-

- живающих в условиях контрастной фотопериодики. Физиология человека. 2006. 32 (4): 89–96.
- Кулаичев А.П. Об информативности когерентного анализа в исследованиях ЭЭГ. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2009. 59 (6): 766–775.
- Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д. Устойчивость паттернов ЭЭГ человека в различных задачах: проблема аутентификации личности. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. 70 (1): 40–49.
- Ливанов М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга. М.: Наука, 1972. 181 с.
- Мачинская Р.И., Курганский А.В., Ломакин Д.И. Возрастные изменения функциональной организации корковых звеньев регуляторных систем мозга у подростков. Анализ нейронных сетей покоя в пространстве источников. Физиология человека. 2019. 5 (45): 5–19.
- Мачинская Р.И., Соколова Л.С., Крупская Е.В. Формирование функциональной организации коры больших полушарий в покое у детей младшего школьного возраста с различной степенью зрелости регуляторных систем мозга. Сообщение II. Анализ когерентности а-ритма ЭЭГ. Физиология человека. 2007. 33 (2): 5–15.
- Рожков В.П., Трифонов М.И., Бурых Э.А., Сороко С.И. Оценка индивидуальной устойчивости человека к острой гипоксии по интегральным характеристикам структурной функции многоканальной ЭЭГ. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. 105 (7): 832–852.
- Сороко С.И., Бекшаев С.С., Рожков В.П. ЭЭГ корреляты генофенотипических особенностей возрастного развития мозга у детей аборигенного и пришлого населения северо-востока России. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012. 98 (1): 3–26.
- Сороко С.И., Бурых Э.А., Сидоренко Г.В. Особенности возрастного развития мозга у детей в условиях Севера. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2005. 91 (7): 729–739.
- Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Т. II. Парабоз, физиологическая лабильность, усвоение ритма. Л. Изд-во Ленинградского государственного университета. 1951. 180 с.
- Цицерошин М.Н., Шеповальников А.Н. Становление интегративной функции мозга. СПб.: Наука. 2009. 249 с.
- Anderson A.J., Perone S. Developmental change in the resting state electroencephalogram: Insights into cognition and the brain. Brain Cogn. 2018. 126: 40–52.
- Babiloni C., Barry R.J., Basar E., Blinowska K.J., Andrzej Cichocki A., Drinkenburg W. H.I.M., Klimesch W., Knight R.T., Lopes da Silva F., Nunez P., Oostenveld R., Jeong J., Pascual-Marqui R., Valdes-Sosa P., Hallett M. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) – EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. Clin. Neurophysiol. 2020. 131 (1): 285–307.
- Barry R.J., Clarke A.R., McCarthy R., Selikowitz M., Johnstone S.J., Rushby J.A. Age and gender effects in EEG coherence: I. Developmental trends in normal children. Clin. Neurophysiol. 2004. 115 (10): 2252–2258.
- Cekic S., Grandjean D., Renaud O. Time, frequency, and time-varying Granger-causality measures in neuroscience. Stat. Med. 2018. 37 (11): 1910–1931.
- Etchell A., Adhikari A., Weinberg L.S., Choo A.L., Garnett E.O., Chow H.M., Chang S.E. A systematic literature review of sex differences in childhood language and brain development. Neuropsychologia. 2018. 114: 19–31.
- Gasser T., Verleger R., Bacher P., Sroka L. Development of the EEG of school-age children and adolescents: I, analysis of band power. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1988. 69: 91–99.
- Giedd J.N. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain/ Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. 1021: 77–85.
- Gmehlin D., Thomas C., Weisbrod M., Walther S., Resch F., Oelkers-Ax R. Development of brain synchronisation within school-age–individual analysis of resting (α) coherence in a longitudinal data set. Clin. Neurophysiol. 2011. V. 122. № 10. P. 1973–1983.
- Harris A.Z., Gordon J.A. Long-range neural synchrony in behavior. Annu. Rev. Neurosci. 2015. 38: 171–194.
- Hirnstain M., Hugdahl K., Hausmann M. Cognitive sex differences and hemispheric asymmetry: A critical review of 40 years of research. Laterality. 2019. 24 (2): 204–252.
- Jiruška P., Prokš J., Drbal O., Sovka P., Marusic P., Mares P. Comparison of Different Methods of Time Shift Measurement in EEG. Physiol. Res. 2005. 54 (4): 459–465.
- Khanna A., Pascual-Leone A., Michel C.M., Farzan F. Microstates in Resting-State EEG: Current Status and Future Directions. Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. 49: 105–113.
- Khambhati A.N., Sizemore A.E., Betzela R.F., Bassett D.S. Modeling and interpreting mesoscale network dynamics. NeuroImage. 2018. 180 (Part B): 337–349.

- Koenig T., Studer D., Hubl D., Melie L., Strik W.K. Brain connectivity at different time-scales measured with EEG. *Phil. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.* 2005. 360 (1457): 1015–1023.
- Kurgansky A.V., Lomakin D.I., Machinskaya R.I. Resting-state networks in adolescents with poor behavior regulation. an analysis of effective cortical connectivity in EEG source space. *Журнал высшей нервной деятельности.* 2020. 70 (6): 723–737.
- Lüchinger R., Michels L., Martin E., Brandeis D. Brain state regulation during normal development: Intrinsic activity fluctuations in simultaneous EEG–fMRI. *NeuroImage.* 2012. 60: 1426–1439.
- Michel Ch.M., Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage.* 2018. 180 (Pt B): 577–593.
- Murphy D.G., DeCarli C., McIntosh A.R., Daly E., Mentis M.J., Pietrini P., Szczepanik J., Schapiro M.B., Grady C.L., Horwitz B., Rapoport S.I. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1996. 53 (7): 585–594.
- O'Neill G.C., Tewarie P., Vidaurre D., Liuzzi L., Woolrich M.W., Brookes M.J. Dynamics of large-scale electrophysiological networks: A technical review. *Neuroimage.* 2018. 180 (Pt B): 559–576.
- Rozhkov V.P., Trifonov M.I., Soroko S.I. Study of Brain Bioelectrical Activity Maturation in Northern Schoolchildren with Integral Parameters of Multichannel EEG. *Human Physiology* 2018. 44 (6): 617–626.
- Seghier M.L., Price C.J. Interpreting and Utilising Intersubject Variability in Brain Function. *Trends Cogn. Sci.* 2018. 22 (6): 517–530.
- Seth A.K., Barrett A.B., Barnett L. Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging. *J. Neurosci.* 2015. 35 (8): 3293–3297.
- Snyder A.C., Morais M.J., Willis C.M., Smith M.A. Global network influences on local functional connectivity. *Nat. Neurosci.* 2015. 18 (5): 736–743.
- Soroko S.I., Bekshaev S.S., Rozhkov V.P., Nagornova Zh.V., Shemyakina N.V. General Features of the Formation of EEG Wave Structure in Children and Adolescents Living in Northern Europe. *Human Physiology.* 2015. 41 (4): 394–403.
- Soroko S.I., Nagornova Zh.V., Rozhkov V.P., Shemyakina N.V. Age-Specific Characteristics of EEG Coherence in Children and Adolescents Living in the European North of Russia. *Human Physiology.* 2015. 41 (5): 517–531.
- Stevens M.C. The contributions of resting state and task based functional connectivity studies to our understanding of adolescent brain network maturation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. 70: 13–32.
- Stokes P.A., Purdon P.L. A study of problems encountered in Granger causality analysis from a neuroscience perspective. *PNAS.* 2017. 114 (34): E7063–E7072.
- Takagaki K., Russell J., Lippert M.T., Motamedi Gh.K. Development of the posterior basic rhythm in children with autism. *Clinical Neurophysiology.* 2015. 126 (2): 297–303.
- Thatcher R.W., North D.M., Biver C.J. Development of cortical connections as measured by EEG coherence and phase delays. *Hum. Brain Mapp.* 2008. 29 (12): 1400–1415.
- Trifonov M. The structure function as new integral measure of spatial and temporal properties of multi-channel EEG. *Brain informatics.* 2016. 3 (4): 211–220.
- Vijayakumar N., Op de Macks Z., Shirtcliff E.A., Pfeifer J.H. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. 92: 417–436.
- Whitford T.J., Rennie C.J., Grieve S.M., Clark C.R., Gordon E., Williams L.M. Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Hum. Brain Mapp.* 2007. 28 (3): 228–237.

CNS DEVELOPMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE RUSSIAN FEDERATION NORTHERN REGION AND ITS REFLECTION IN THE DYNAMICS OF INTEGRAL EEG PARAMETERS

V. P. Rozhkov^{a, #}, M. I. Trifonov^a, and S. I. Soroko^a

^a Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia
[#]e-mail: vlrozhkov@mail.ru

The results of the analysis of the brain bioelectrical activity formation in children and adolescents living in the northern region of Russia, based on the assessment of the integral parameters of a multichannel EEG, are presented. The research involved 33 boys and 32 girls aged 7 to 18, rural school

students. The work was carried out in two stages, each of which consisted of an autumn and spring session. The EEG was recorded, which was used to construct the structure function and calculate the generalized spectrum, as well as integral parameters characterizing the measure of temporal ($0 \leq Pt \leq 1$) and spatial ($0 \leq Ps \leq 1$) connectivity of EEG processes. The limiting values of the parameters (0, 1) correspond to the case of either a completely ordered or a completely random spatial or temporal organization of the EEG. A decrease with age in the value of the Ps parameter was revealed, indicating an increase in the spatial connectivity of EEG processes in schoolchildren from younger to older grades. On the contrary, the Pt value increased with age, which characterized a decrease in the time scale of connectivity and inertia of EEG processes and could reflect an increase in the level of functional mobility (lability) of the central nervous system, as they grow older. The dependence of assessments of the age dynamics of the integral parameters of the EEG in schoolchildren-northerners on the season (autumn-spring) and the sample contingent of the surveyed is shown.

Keywords: children and adolescents, development, brain, EEG structure function, North

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.2

ALPHA-BAND FUNCTIONAL CONNECTIVITY DURING
MODALITY-SPECIFIC ANTICIPATORY ATTENTION IN CHILDREN
AGED 9–10 YEARS: EEG-SOURCE COHERENCE ANALYSIS

© 2021 г. I. V. Talalay^{a,*}, A. V. Kurgansky^a, and R. I. Machinskaya^a

^a Institute of Developmental Physiology, Russian Academy of Education, Moscow, Russia

*e-mail: etalalay.et@gmail.com

Received November 26, 2020; revised January 20, 2021; accepted March 2, 2021

Functional connectivity was studied in a group of 17 right-handed children aged 9.789 ± 0.447 years during the deployment of cued anticipatory attention. Participants performed visual and auditory versions of the temporal order judgment task. Prestimulus functional links were assessed via alpha-band coherence computed in the source space for preselected regions of interest. As compared with the baseline condition, an increase of local functional links between the primary visual cortex and the intraparietal cortex was observed in both hemispheres during the anticipation of visual and auditory stimuli. An increase of functional interaction between the intraparietal cortex and the ventral premotor cortex was observed only in the left hemisphere during auditory anticipatory attention. Unlike our previous research on anticipatory attention in adults, the analysis of functional connectivity in children showed no frontoparietal functional links in the right hemisphere and no modality-specific cortical links. The results of the study suggest that the brain's top-down modulatory systems of the right hemisphere are still immature in children aged 9–10 years.

Keywords: alpha rhythm, children aged 9–10 years, functional connectivity, cued anticipatory attention, EEG

DOI: 10.31857/S0044467721040110

INTRODUCTION

The anticipation of different events is incorporated into the lives of all people. It seems that all fields of human activities rest on the faculty of anticipating the future at the level of both simple actions and complex behaviors. In cognitive neuroscience, this faculty is usually called anticipatory attention (see, e.g., Näätänen, 1992; Bastiaansen, Brunia, 2001; Brunia, van Boxtel, 2004; Brunia et al., 2011; Klimesch, 2012). Anticipatory attention is directed by explicit (see, e.g., Spence, Driver, 1997; Brunia, van Boxtel, 2004; Mozolic et al., 2008; Posner, Fan, 2008; Rohenkohl et al., 2014; Talalay et al., 2018) or implicit (Cleeremans et al., 1998; Turk-Browne et al., 2010; Dale et al., 2012; Zhao et al., 2013; Altamura et al., 2014; Talalay et al., 2018) experience towards an upcoming stimulus in order to facilitate its processing (Bastiaansen, Brunia, 2001). Taking into consideration an important role anticipation plays in any goal-directed behavior, researchers try to reveal neurophysiological bases and behavioral outcomes of this cognitive function.

Basically, psychological and psychophysiological studies of anticipatory attention are conducted with the help of the Posner paradigm (Posner et al., 1980). In this paradigm, there is either central, symbolic (also referred to as “endogenous”) or peripheral (also referred to as “exogenous”) cue-stimulus, which informs participants about certain characteristics of an upcoming trial. Furthermore, the cues can contain true information (valid cueing), no information (neutral cueing) or false information (invalid cueing) about the target stimulus. This experimental model has different modifications and is mainly used to study cued endogenous (voluntary) (Folk, Hoyer, 1992; Langley et al., 2011) or exogenous (involuntary) (Akhtar, Enns, 1989; Folk, Hoyer, 1992; Perchet, Garcia-Larrea, 2000; Langley et al., 2011) attention orienting. The Posner cueing task has been embedded by J. Fan and colleagues (Fan et al., 2002) in the Attention Network Task (ANT), which is designed to measure the efficiency of the alerting, orienting and executive attention networks (Posner, Petersen, 1990; revised by Peters-

en, Posner, 2012; Posner, Fan, 2008). This task includes two types of cues. The first type provides information on the time of target occurrence, thus underlying the development of *phasic* alertness in participants. The second type is exogenous and provides information on the place of target occurrence, thus leading to changes in the orienting network. If the cue is found invalid, the disengagement and reorienting of attention take place. In the ANT, cueing is combined with the flanker task (Eriksen, Eriksen, 1974), which serves as the measure of executive attention. According to the definition of anticipatory attention given at the beginning of this article, we consider that cue-induced alerting and orienting should be regarded as anticipation-related processes.

Both the Posner cueing task (Akhtar, Enns, 1989; Folk, Hoyer, 1992; Perchet, Garcia-Larrea, 2000; Langley et al., 2011) and the ANT (Mezzacappa, 2004; Rueda et al., 2004; Konrad et al., 2005; Jennings et al., 2007; Hahn et al., 2011; Zhou et al., 2011; Williams et al., 2016; Santhana Gopalan et al., 2019) are commonly used to study age-related difference in cued attention. Data generally show a positive influence of valid cueing on the efficiency of task performance in children (Swanson et al., 1991; Mezzacappa, 2004; Rueda et al., 2004; Santhana Gopalan et al., 2019) and adults (Akhtar, Enns, 1989; Folk, Hoyer, 1992; Langley et al., 2011; Rueda et al., 2004).

A review of multiple studies on age-related changes in attention (Posner et al., 2013) suggests that there is no age difference in the orienting benefit effect (i.e., the difference in reaction time (RT) between neutral vs. valid trials) among children aged 5–6, 8–10 years and adults (Enns, Brodeur, 1989). At the same time, the speed (i.e., the difference in performance on valid trials with short vs. long cue-to-target intervals) of orienting, the ability to disengage and reorient attention voluntarily improve with age (Schul et al., 2003). In addition, there seems to be an age-related decrease in the orienting cost (i.e., the difference in RT between invalid vs. neutral trials) (Enns, Brodeur, 1989; Wainwright, Bryson, 2002; Schul et al., 2003). According to M. Corbetta and G.L. Shulman (2002), it seems that endogenous orientation (or reorientation) of attention is related to the activity of the superior parietal lobule (SPL) and the frontal eye fields (FEF), whereas exogenous orienting is linked to the activity of the temporoparietal junction (TPJ) and the ventral frontal cortex (VFC), largely lateralized to the right hemisphere. A large number of studies emphasize the role of the dorsal frontoparietal net-

work (including the intraparietal sulcus [IPS] and the FEF) in the mediation of top-down control of spatial cued attention (Capotosto et al., 2009, 2012; Simpson et al., 2011; Shomstein, 2012; Liu et al., 2016).

Concerning the alerting network, the presentation of a warning cue develops the state of alertness in participants, thus making them anticipate an upcoming trial and respond faster (Posner et al., 2013, review). However, short cue-to-target intervals may also cause declines in performance accuracy (Posner, 1978). The efficiency of task performance was found to improve with age (Rueda et al., 2004; Mezzacappa, 2004; Morrison, 1982). The developmental changes in alertness during childhood might be related to continuous maturation of frontal systems during this period (Posner et al., 2013, review). In (Santhana Gopalan et al., 2019), the analysis of brain event-related potentials (ERP) and their source localization showed that both the alerting and orienting networks were associated with a low level of frontal and parietal activation in children aged 12–13 years. At the same time, the adult attention network seems to bear on frontal and parietal areas to maintain alertness (Fan et al., 2005; Périn et al., 2010). P. Santhana Gopalan and colleagues suggest that this maintenance of alertness and readiness matures only in late childhood (after 12 years of age). According to the authors, frontoparietal activity in adults might reflect more top-down control of attention that is not utilized by children during the performance of the ANT (Casey et al., 2004).

Many studies of the brain's mechanisms underlying alertness are based on the analysis of the contingent negative variation (CNV) (Walter, 1964). The CNV is a slow negative wave observed at central and frontocentral sites along the midline in the interval between a warning signal and an upcoming target (Williams et al., 2016). This pattern of brain-generated electrical activity appears to index anticipatory attention, motivation, and motor preparation (Tecce, 1972; Ulrich et al., 1998; Leuthold, Jentzsch, 2001; Guo et al., 2019). It has been identified that the prefrontal cortex (PFC; Rosahl, Knight, 1995), the anterior cingulate cortex (ACC) (Gómez et al., 2003; Segalowitz, Davies, 2004; Fan et al., 2007), the basal ganglia (BG) (Bares, Rektor, 2001), and the supplementary motor area (SMA) (Gómez et al., 2003) are involved in the generation of the CNV. The frontal early CNV component is considered to reflect an orienting response and the central late CNV component is described as a motor prepara-

tion (see, e.g., Gómez et al., 2003). The amplitude of the CNV was shown to increase with age, especially during middle childhood (Jonkman, 2006). In comparison with adults, children display smaller early CNV amplitudes at frontocentral locations (Jonkman et al., 2003), suggesting a role of frontal lobe maturation in the alerting network.

Other popular electrophysiological indices of anticipatory processes in the brain are the stimulus-preceding negativity (SPN) (see, e.g., Brunia, van Boxtel, 2004) and the Bereitschaftspotential (BP) (see, e.g., Shibasaki, Hallett, 2006; Di Russo et al., 2017; Bianco et al., 2020). Both indices are commonly used to study the selectivity of anticipatory processes in the brain. The BP is a measure of activity in the motor cortex and the supplementary motor area that precedes any voluntary motor act. The SPN is observed over frontal areas and reflects perceptual anticipation. C.H.M. Brunia and G.J.M. van Boxtel (2004) used this index to study anticipatory attention to verbal and non-verbal stimuli. They employed the time estimation paradigm along with a block experimental design (Brunia, Damen, 1988; Damen, Brunia, 1987). Adult participants were asked to respond within a certain time window after the presentation of an imperative signal. After that, auditory and visual stimuli (referred to as “knowledge-of-results” [KR] stimuli) were presented in verbal and nonverbal modes informing participants about the correctness of their response. The order of KR stimuli within a block was set for the cause of modality-specific anticipation of these stimuli. The analysis of ERP parameters showed that anticipatory attention to visual and auditory KR stimuli was accompanied by an increase of local activity in modality-specific cortical areas as reflected in the SPN and event-related desynchronization of alpha-band oscillations (Bastiaansen et al., 2001). These data are concordant with the results of some studies indicating modality specificity of anticipatory attention (Spence, Driver, 1997; Machinskaya, 1998; Mozolic et al., 2008). C. Spence and J. Driver (1997) showed that the presentation of a symbolic visual cue predicting the likely target modality (visual or auditory) improved performance accuracy and reduced RT in the case of expected vs. unexpected stimulus modality. J.L. Mozolic and colleagues (Mozolic et al., 2008) conducted an fMRI study of cued modality-specific attention. According to that study, the activity of visual cortices in the prestimulus period is higher for visual selective attention than for auditory selective at-

tion, and vice versa. Furthermore, the results of an EEG study of functional connectivity during selective anticipatory attention (Machinskaya, 1998) showed modality-specific functional cortical links during the anticipation of auditory and tactile stimuli. S.M. Weiss and colleagues (Weiss et al., 2018) studied tactile anticipatory attention in children aged 6–8 years. They measured electroencephalographic activity over the sensorimotor cortex after the presentation of a visual cue, which directed children’s attention towards their right or left hand, thus developing the anticipation of tactile stimulation. A regionally-specific prestimulus desynchronization of the alpha-range mu rhythm was observed over central electrode sites (C3/C4) contralateral to the cued direction. The authors suggested that anticipatory mu desynchronization might be regarded as a specific neural marker of attention focusing in young children. Our previous study (Talalay et al., 2018) was dedicated to the analysis of alpha-band functional connectivity during cued vs. implicit anticipation of visual and auditory stimuli. For cued anticipatory attention, an increase of functional links was observed between the intraparietal and prefrontal cortical areas (as compared with both the baseline and implicit learning sessions), and it was more prominent in the right hemisphere. It was discovered that cued anticipatory attention was underlain by functional modality-specific cortical links in accordance with the modality of anticipated stimuli.

Despite a large number of *behavioral* studies on the development of spatial cued attention, there is little information on the brain’s functional organization during selective anticipatory attention in children. The functional organization of the cortex is usually studied by means of functional connectivity analysis – i.e., the analysis of “*statistical dependencies among remote neurophysiological events*” (Friston, 2011, p. 14).

In this regard, the goal of the present study was to explore modality-specific cued attention in 9- to 10-year-old children in terms of both prestimulus functional connectivity and poststimulus task performance.

METHODS

The present study is based on our previous research and shares common or analogous methods and types of analysis with (Talalay, Machinskaya, 2014) and (Talalay et al., 2018).

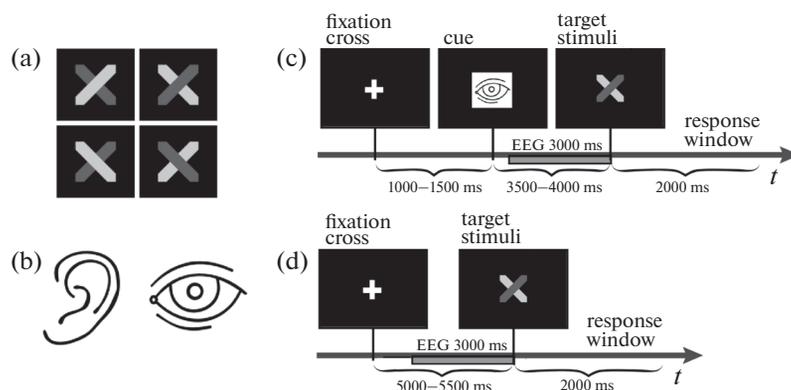


Fig. 1. Experimental material and procedures. (a) All four variants of the visual stimulus pairs used in the order judgment task. In each pair, the first stimulus is obscured by the second one. (b) Symbolic images of an ear and an eye are used to cue the modality of the upcoming stimulus pair. (c) Sequence of events in a typical trial of the cued attention session. (d) Sequence of events in a typical trial of the baseline session. Timing of all events is shown along the horizontal time axis.

Рис. 1. Стимульный материал и процедура экспериментального исследования: (а) — все варианты зрительных целевых пар стимулов (первый стимул в паре показан на заднем плане); (б) — схематические изображения глаза и уха, которые использовались для формирования у испытуемых предвосхищения сенсорной модальности целевых сигналов; (с) — последовательность событий в одной пробе сессии “Cued attention” (произвольное предвосхищение); (д) — последовательность событий в одной пробе сессии “Baseline” (референтное условие). Временные интервалы между событиями обозначены на горизонтальной оси t .

2.1. Participants

A total of 17 right-handed, healthy children (11 male, 6 female) aged 9.789 ± 0.447 years participated in the study. They had normal or corrected-to-normal vision, and reported no history of neurological disorders. All participants' parents gave written informed consent after the task was explained. All experimental methods had ethical approval from the Ethics Committee of the Institute of Developmental Physiology.

2.2. Stimuli

Visual stimuli were light gray and dark gray elongated hexagons with $2.5^\circ \times 2.5^\circ$ angular size presented one at a time with a stimulus onset asynchrony (SOA) of 90 ms at the center of a black display screen; the angle between hexagons was 90° (see Fig. 1 (a)). Each stimulus within the pair was presented for 15 ms.

Participants performed the temporal order judgment task. The task was to decide which stimulus from the pair occurred first and then respond manually by pressing one of three buttons corresponding to the three possible alternatives: (a) a light gray hexagon occurred first, (b) a dark gray hexagon occurred first, or (c) I cannot give an answer. Participants had to respond within a 2-s response window. Auditory stimuli were short sounds of two different frequencies (300 and

3000 Hz) presented binaurally, one by one, at 50-ms intervals. Every stimulus from the pair was presented for 25 ms. The task was the same as for the visual stimuli. The interstimulus intervals and the duration of the target stimuli were defined after a preliminary experiment involving 15 children (9–10 years old). Participants performed both the visual and auditory tasks with an accuracy of 60%–70% correct when the described SOAs were applied.

2.3. Procedure

There were two successive experimental sessions that represented the cued attention and baseline conditions. The order of the two sessions was counterbalanced across participants. Furthermore, there was a short training session, which preceded the whole experiment.

In the cued attention session, the presentation of the target stimuli was preceded by a cue with a schematic image of an ear or an eye, which informed participants about the upcoming stimulus modality (see Fig. 1 (b)). Every experimental trial began with the presentation of a fixation cross at the center of the display. After that, one of the modality-specific cues was presented at 1000–1500 ms for 80 ms at the center of the computer display. Visual or auditory targets appeared at 3500–4000 ms after cueing. The sequence of auditory and visual stimuli was pseudorandom; a

participant had 2 s to give a response. All participants responded with the index, middle or ring finger of the right (preferred) hand. The number of visual and auditory stimuli was equal (40 presentations); the session consisted of 80 trials. The order of events in one experimental trial is illustrated in Fig. 1 (c). The same target stimuli were used in both sessions.

The baseline session was designed so that participants could not anticipate the modality of an upcoming trial. The sequence of auditory and visual stimuli in this session was also pseudorandom. The number of visual and auditory stimuli was equal (40 presentations); the session included 80 trials. Unlike the cued attention session, the baseline session implied no cueing. The order of events in one experimental trial is illustrated in Fig. 1 (d).

2.4. Equipment and recording

The experiment was conducted in a darkened, soundproof room. Participants were seated in a comfortable chair 1 m in front of a computer monitor. Every stimulus was presented on a black display screen with a 60 Hz refresh rate. Two computers were connected over the TCP/IP protocol. One computer was used to manage the experimental procedure; the other one was a part of a 128-channel EEG system—EGI 300 (Electrical Geodesics, Inc., USA). The experiment was conducted with the help of custom software. This software allowed for the design of an experimental model and the control of an experimental process. Stimuli were presented via a computer display with a resolution of 800×600 pixels. Participants used a game pad (Genius.Usb-07) as a response device. The EEG was recorded from 128 electrodes (HydroCel GSN) referenced to the vertex at a sampling rate of 250 Hz with a passband between 0.5 and 70 Hz. All impedances were kept below 50 k Ω due to the specifications of the EGI's amplifier (input impedance ≥ 200 M Ω).

2.5. Primary EEG analysis

EEG traces were recorded during 3 s before the presentation of the first target stimulus from the pair. We analyzed only those prestimulus EEG segments that corresponded to correct-response trials with excluded artifacts and power line (50 Hz) noise. Artifact EEG segments were detected visually and marked using graphical user interface software designed in GNU Octave. Artifact-free EEG segments were converted to the

signals of separate cortical volume elements (voxels). For this, the EEG reference had been converted to the average of all channels. The signals from voxels were computed using minimum norm estimates. We used the functionality of the SPM8 software (Litvak et al., 2011). It is worth noting that we did not know either the skull and brain shape or exact electrode positions for each participant. That is why we used the ICBM-152 brain template from SPM8 and the average electrode positions for the 128-channel HydroCel GSN (www.egi.com). The inverse problem was solved in low resolution (cortical tissue was divided in 5124 voxels). Thus, the initial 128-channel recording (sensor space) was transformed into a 5124-channel recording (source space). From all 5124 voxel signals, we selected only those signals that corresponded to the regions of interest (ROI). ROI centers were defined with the help of SPM Anatomy toolbox v1.8 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850749>). The set of ROIs (see Table 1) was formed in accordance with our previous study (Talalay et al., 2018). The abbreviations of all ROIs presented in Table 1 are used throughout the rest of the text. We applied EEG-source alpha-band (7.5–12.5 Hz) coherence analysis to the pairs of the selected ROIs. The choice of this frequency band was underlain by the results of different EEG studies (Bastiaansen et al., 2001; Doesburg et al., 2009; Machinskaya et al., 1992; Rohenkohl, Nobre, 2011) indicating an important role of alpha-band oscillations in the neural mechanisms of anticipatory attention. All voxels that were located within a 10-mm radius sphere centered at a ROI center were regarded as referring to this ROI (see Table 1). We supposed that the total activity of these voxels (usually from 5 to 12 voxels) reflected the ROI-related processes. For the assessment of functional connectivity, each ROI was represented by its single characteristic signal. It was the first (with the highest eigenvalue) principal component computed using principal component analysis (PCA). All these characteristic signals formed a multi-channel recording (the number of channels was equal to the number of ROIs) in EEG-source space.

2.6. EEG-source coherence analysis

In order to avoid biased estimates, we used the following procedure (Kurgansky, 2010). All 14-channel recordings (according to the number of ROIs) that consisted of different-sized segments (see Section 2.6) were subdivided into ad-

Table 1. MNI coordinates of the regions of interest
Таблица 1. MNI-координаты областей интереса

ROI	Left hemisphere			Right hemisphere		
	x	y	z	x	y	z
V1 – primary visual cortex (Brodmann area (BA) 17)	–9.8	–88.2	–8.1	9.8	–88.2	–8.1
A1 – primary auditory cortex (BA 41/42)	–40	–32.8	14.6	40	–32.8	14.6
pSMA – presupplementary motor area (BA 6a)	–6	6	70	9	6	70
VPC – ventral premotor cortex (ventral part of BA 6a)	–28	–2	50	32	–2	50
IPC – intraparietal cortex (part of BA 40)	–51.6	–55.9	44.9	51.6	–55.9	44.9
LPFC – lateral prefrontal cortex (BA 9/46)	–44	40	20	44	40	20
FEF – frontal eye field (BA 8)	–30	–4	60	30	–4	60

Note. MNI – Montreal Neurological Institute; BA – Brodmann area.

Примечание. MNI – Монреальский неврологический институт; BA – номер поля по классификации Бродмана.

Table 2. Mean RT values and accuracy scores with standard deviations for each cross-condition

Таблица 2. Среднее ВР и усредненные проценты правильных ответов со стандартными отклонениями представлены для каждого условия и сенсорной модальности

Condition	Visual modality		Auditory modality	
	RT (ms)	Accuracy (percentage of correct responses)	RT (ms)	Accuracy (percentage of correct responses)
Baseline	1361 ± 214	47.7 ± 13	1397 ± 274	50.4 ± 23.7
Cued attention	1297 ± 283	51.4 ± 12.9	1300 ± 301	56.3 ± 21.5

adjacent (and nonoverlapping) 200-ms intervals. Thus, we derived a certain number of 200-ms segments that was different for each participant and experimental condition. This difference depended on the number and length of artifact segments. We chose a standard total length of artifact-free EEG for each participant that equaled 2 s (ten 200-ms segments). For each 2-s epoch, we estimated the coefficients of a vector autoregression (VAR) model of order 14 using the method described in (Cui et al., 2008). The estimated VAR coefficients were used to measure coherence (COH) functions (Kurgansky, 2010). For each participant in each experimental condition, we obtained as many coherence values for as many 2-s epochs that were formed. These values were averaged so that each participant in each experimental condition was characterized by a single set of coherence functions. Further statistical testing was performed on alpha-band (7.5–12.5 Hz) coherence values using the general linear model (GLM). The multivariate criteria of statistical significance (Wilks's lambda) were used. Individual alpha-band limits were determined using the procedure described in (Machinskaya, Kurgansky, 2012).

RESULTS

3.1. Task performance

Unfortunately, two participants failed to respond in a designated time during the baseline and cued attention sessions, which is why it was impossible to identify their RT values and accuracy scores. The data obtained from those subjects were excluded from further analysis. Thus, the data for 15 participants were studied.

To analyze the influence of valid cueing on task performance, we tested RT values and accuracy scores (the percentage of correct responses) using a GLM with modality (visual, auditory) and experimental condition (baseline condition, cued anticipation) as the within-subject factors.

3.1.1. Accuracy

The statistical analysis showed no main effects and no significant interaction of the factors. In Fig. 2 (b), accuracy is shown separately for each cross-condition.

3.1.2. Reaction time

The analysis of variance revealed a main effect of condition, $F(1, 14) = 4.660$, $p = 0.049$, $\eta_p^2 = 0.250$ and no significant interaction of condi-

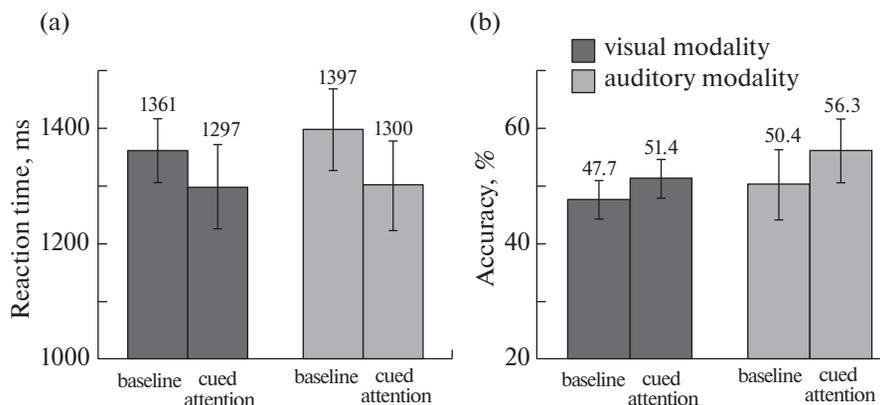


Fig. 2. (a) Averaged RT in milliseconds and (b) accuracy (percentage of correct responses) for visual and auditory modalities are shown for two experimental conditions. Error bars correspond to the standard error of mean (*SEM*).

Рис. 2. Среднее время реакции (ВР) в миллисекундах (а) и усредненные проценты правильных ответов (б) представлены для каждого условия и сенсорной модальности. Планки погрешности соответствуют величине стандартной ошибки среднего (*SEM*).

tion and modality. In Fig. 2 (a), RT is shown separately for each cross-condition. Mean RT values and mean accuracy scores for each cross-condition are shown in Table 2.

3.2. Functional connectivity

The data belonging to one participant were of poor quality and were excluded from the analysis of functional connectivity. The data for two other subjects had been excluded during the analysis of task performance. Thus, the data for 14 participants were analyzed.

Considering that we studied only interhemispheric functional links between the cortices, there were 21 pairs of ROIs in each hemisphere. A total of 42 pairs were grouped in five subsets for further analysis in accordance with our previous study (Talalay et al., 2018), because the size of the sample was insufficient to test all 42 pairs using the same GLM procedure. The five subsets are described below:

- *Subset 1* represents functional links between the primary visual, primary auditory, parietal, and central cortices: V1–IPC, V1–A1, V1–pSMA, V1–VPC;

- *Subset 2* represents functional links between the primary auditory, parietal, frontal, and central cortices: A1–pSMA, A1–VPC, A1–LPFC, A1–FEF, A1–IPC;

- *Subset 3* represents functional links between the primary visual, parietal, and prefrontal cortices: V1–LPFC, V1–FEF, IPC–LPFC, IPC–FEF;

- *Subset 4* represents centroparietal functional links: IPC–pSMA, IPC–VPC, pSMA–VPC;

- *Subset 5* represents frontocentral functional links: pSMA–LPFC, pSMA–FEF, VPC–LPFC, VPC–FEF, LPFC–FEF.

For each subset, we used a GLM with experimental condition (cued attention, baseline), hemisphere (left, right), modality (visual, auditory), and localization (all pairs of ROIs included in a subset) as the within-subject factors. In case of a significant interaction of condition and localization alone or in combination with modality and hemisphere, the effect of condition for each pair of ROI was analyzed with a probability criterion $p < 0.0167$ ($0.05/3$; for Subset 4), $p < 0.0125$ ($0.05/4$; for Subsets 1, 3) or $p < 0.0100$ ($0.05/5$; for Subset 2, 5) depending on the number of ROI pairs in each subset to provide multiple testing correction.

The results of the GLM analysis for each subset are presented in Table 3 and described in detail below. Coherence values for each cross-condition are shown in Fig. 3 separately for each ROI pair in each subset.

3.2.1. Subset 1: links between the primary visual, primary auditory, parietal, and central cortices

The analysis of variance revealed a nearly significant effect of condition (Table 3). It was shown that COH values during cued attention ($M = 0.659$, $SD = 0.160$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.602$, $SD = 0.186$). Furthermore, the analysis showed a significant interaction of condition and localization,

Table 3. GLM results for alpha-band coherence values. Significant and nearly significant effects and interactions
Таблица 3. Результаты GLM-анализа когерентности альфа-ритма (альфа-КОГ). Значимые (и значимые на уровне тенденции) эффекты и взаимодействия

Factors	Subset 1	Subset 2	Subset 3	Subset 4	Subset 5
Condition	$F(1, 13) = 4.241$, $p = 0.060$, $\eta_p^2 = 0.246$	—	—	$F(1, 13) = 6.467$, $p = 0.025$, $\eta_p^2 = 0.332$	—
Condition × Hemisphere	$F(1, 13) = 4.154$, $p = 0.062$, $\eta_p^2 = 0.242$	—	—	—	—
Condition × Modality	—	—	—	—	—
Condition × Localization	$F(3, 11) = 8.751$, $p = 0.003$, $\eta_p^2 = 0.705$	—	—	—	—
Condition × Localization × Modality	—	—	—	—	—
Condition × Hemisphere × Modality	$F(1, 13) = 3.457$, $p = 0.086$, $\eta_p^2 = 0.210$	—	$F(1, 13) = 6.434$, $p = 0.025$, $\eta_p^2 = 0.331$	—	—
Condition × Hemisphere × × Localization	—	$F(4, 10) = 2.702$, $p = 0.092$, $\eta_p^2 = 0.519$	—	—	—
Condition × Hemisphere × Modality × × Localization	—	—	—	—	—

a nearly significant interaction of condition and hemisphere, and a nearly significant interaction of hemisphere, condition and modality (Table 3). Then we performed statistical tests with condition, modality, and localization as the within-subject factors separately for the left and right hemispheres.

Left hemisphere

The GLM analysis showed a significant effect of condition, $F(1, 13) = 7.732$, $p = 0.016$, $\eta_p^2 = 0.373$. COH values during cued attention ($M = 0.667$, $SD = 0.165$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.575$, $SD = 0.199$). Furthermore, the GLM analysis showed a significant interaction of condition and localization, $F(3, 11) = 4.795$, $p = 0.023$, $\eta_p^2 = 0.567$. Then we tested the condition factor separately for each ROI pair in both modalities.

For **V1–IPC** (Fig. 3), a significant effect of condition was found both in the **auditory**, $F(1, 13) = 21.306$, $p < 0.0001$, $\eta_p^2 = 0.621$, and in the **visual modalities**, $F(1, 13) = 16.641$, $p = 0.001$, $\eta_p^2 =$

$= 0.561$. For the auditory modality, COH values during cued attention ($M = 0.776$, $SD = 0.129$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.572$, $SD = 0.219$). For the visual modality, COH values during cued attention ($M = 0.754$, $SD = 0.115$) were also higher than COH values during the baseline condition ($M = 0.568$, $SD = 0.227$).

Right hemisphere

The GLM analysis showed a significant interaction of condition and localization, $F(3, 11) = 6.131$, $p = 0.010$, $\eta_p^2 = 0.626$. Then we tested the condition factor separately for each ROI pair in both modalities.

For **V1–IPC** (Fig. 3), a significant effect of condition was found both in the **auditory**, $F(1, 13) = 8.427$, $p = 0.012$, $\eta_p^2 = 0.393$, and in the **visual modalities**, $F(1, 13) = 10.976$, $p = 0.006$, $\eta_p^2 = 0.458$. For the auditory modality, COH values during cued attention ($M = 0.781$, $SD = 0.091$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.680$, $SD = 0.161$). For the visual modality, COH values during cued attention ($M =$

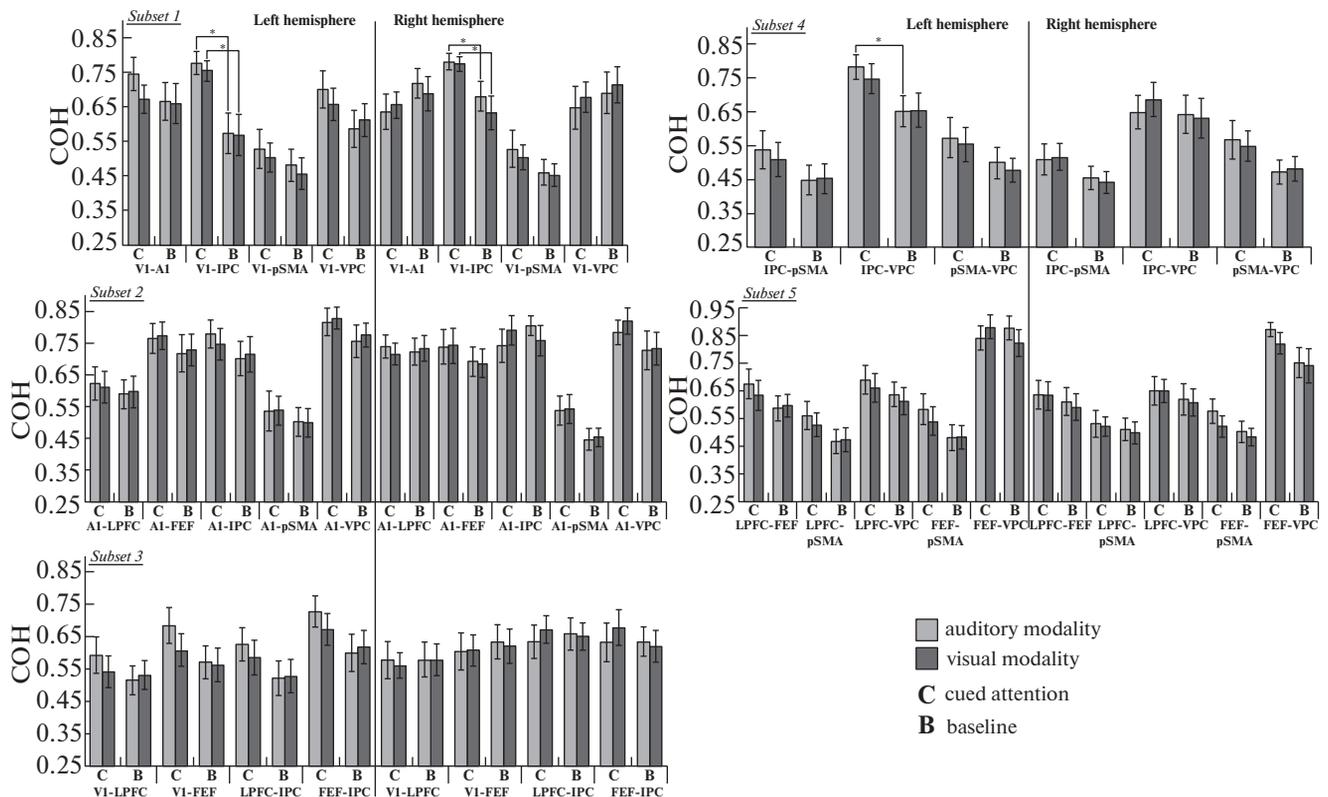


Fig. 3. Average COH values are shown for each subset and each cross-condition. Error bars represent the standard error of mean (*SEM*). Significant differences ($p_s < 0.0167$, 0.0125, or 0.0100) are marked with stars.

Рис. 3. Средние значения альфа-КОГ в парах областей интереса представлены для каждого подмножества, полушария и сенсорной модальности. Планки погрешности соответствуют величине стандартной ошибки среднего (*SEM*). Значимые различия (при $p < 0.0167$, 0.0125 или 0.0100) обозначены звездочками (*).

$= 0.775$, $SD = 0.079$) were also higher than COH values during the baseline condition ($M = 0.632$, $SD = 0.182$).

3.2.2. Subset 2: links between the primary auditory, parietal, frontal, and central cortices

For this subset, a nearly significant interaction of condition, localization and hemisphere was found (Table 3). Because of that, we performed the GLM analysis separately for each hemisphere. The analysis showed no effect of condition and no significant interactions of condition and the other within-subject factors in both hemispheres.

3.2.3. Subset 3: links between the primary visual, parietal, and prefrontal cortices

The analysis of variance revealed a significant interaction of condition, hemisphere and modality (Table 3). Then we performed statistical tests with condition, modality, and localization as the within-subject factors separately for the left and

right hemispheres. In the **right hemisphere**, no significant effects and interactions were found. In the **left hemisphere**, a nearly significant effect of condition was observed, $F(1, 13) = 4.615$, $p = 0.051$, $\eta_p^2 = 0.262$. COH values during cued attention ($M = 0.631$, $SD = 0.194$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.557$, $SD = 0.189$). For the cued attention condition, we used a GLM with hemisphere, modality, and localization as the within-subject factors. The statistical analysis showed a significant interaction of modality and hemisphere, $F(1, 13) = 5.055$, $p = 0.043$, $\eta_p^2 = 0.280$. For each sensory modality, the analysis of variance with hemisphere and localization as the within-subject factors showed no effect of hemisphere and no interaction of hemisphere and localization during cued attention. According to Fig. 3, the effect of condition in the left hemisphere might be more pronounced during auditory cued attention. To check this assumption, we used a GLM with condition and localization as the within-subject factors separately

for each sensory modality. For the visual modality, no main effect of condition and no significant interaction of condition and localization were found. For the auditory modality, the statistical analysis showed a significant effect of condition, $F(1, 13) = 9.283, p = 0.009, \eta_p^2 = 0.417$. COH values during auditory cued attention ($M = 0.659, SD = 0.198$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.553, SD = 0.194$). Although no significant interaction of condition and localization was found, we performed post hoc analyses in order to determine the magnitude of the condition effect at the level of separate ROI pairs. The correction of multiple testing (nonsignificant: $p \geq 0.05/4$) was applied to reduce the probability of false positive results. For each pair of ROIs in the left hemisphere, no significant effect of condition was observed for the auditory modality.

3.2.4. Subset 4: centroparietal links

For this subset, the statistical analysis revealed a main effect of condition (Table 3). COH values during cued attention ($M = 0.600, SD = 0.182$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.527, SD = 0.162$). Despite the absence of any interactions of condition and the other within-subject factors, we performed post hoc analyses in order to determine the magnitude of the condition effect at the level of separate ROI pairs. The correction of multiple testing (nonsignificant: $p \geq 0.05/3$) was applied to reduce the probability of false positive results. Thus, we performed the GLM analysis separately for the left and right hemispheres. In the right hemisphere, no significant effects and interactions were observed. In the left hemisphere, a main effect of condition was found, $F(1, 13) = 5.729, p = 0.032, \eta_p^2 = 0.306$. As expected, COH values during cued attention ($M = 0.619, SD = 0.186$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.532, SD = 0.167$). Then we tested the condition factor in both modalities separately for each ROI pair in the **left hemisphere**. For **IPC–VPC** (Fig. 3), a significant effect of condition, $F(1, 13) = 10.480, p = 0.006, \eta_p^2 = 0.446$, was observed in the **auditory modality**. COH values during cued attention ($M = 0.784, SD = 0.133$) were higher than those during the baseline condition ($M = 0.654, SD = 0.169$).

3.2.5. Subset 5: frontocentral links

The GLM analysis (Table 3) showed no effect of condition and no significant interactions of condition and the other within-subject factors.

DISCUSSION

The behavioral data analysis showed a positive influence of valid cueing on task performance: a significant decrease of RT was observed in the cued attention condition. This finding is concordant with the results of numerous studies (Mezzacappa, 2004; Rueda et al., 2004; Santhana Gopalan et al., 2019; Swanson et al., 1991). Fig. 2 (a) shows that the improvement of RT values was more pronounced for the auditory modality. This might be linked to the difference in the selection of visual and auditory information described in (Neumann et al., 1986). According to O. Neumann and colleagues, an auditory selection system has limited capacity and is restricted to one auditory event at a time. Auditory events are usually isolated, simple and clear-cut patterns, which include interwoven pieces of relevant information and irrelevant noise. At the same time, a visual selection system usually deals with multiple spatially separated stimuli, which are continuously available from all visible surfaces. In vision, the main task of the selection mechanisms is to decide *which* of the many alternative objects of attention should be selected (the problem of choice). In audition, the main task of the selection mechanisms is to decide *whether or not* an event in the environment should be selected (the problem of signal-noise separation). Thus, auditory attention might be more suited (in comparison with visual attention) to select signals from the noise and to detect the order of successively presented stimuli.

In comparison with the present study, our previous research on anticipatory attention in adults (Talalay, Machinskaya, 2014; Talalay et al., 2018) showed no significant impact of cueing on either performance accuracy or response rate. It seems that adults rely on external conditioning less than children do during the deployment of cued attention. Indeed, the adults showed better task performance in both the baseline and cued attention conditions; however, the children's cue-related improvement in task performance was more pronounced. Nevertheless, this assumption requires additional research to be done.

Concerning alpha-band functional connectivity, the results of the present study indicate the strengthening of functional links between the primary visual and intraparietal cortices. These



Fig. 4. A significant increase of COH values in the prestimulus period during cued attention, as compared with the baseline condition. Black lines show functional links between the cortical areas.

Рис. 4. Значимое увеличение альфа-КОГ в предстимульный период при произвольном предвосхищении по сравнению с референтным условием. Черные линии отражают функциональные связи между областями интереса.

functional links were observed in both hemispheres during the anticipation of visual and auditory stimuli (Fig. 4). Furthermore, an increase of functional interaction between the intraparietal cortex and the ventral premotor cortex was observed only in the left hemisphere during auditory anticipatory attention.

In comparison with adults (Talalay et al., 2018), the analysis of functional connectivity during cued attention in children showed no involvement of the frontoparietal network in the right hemisphere. The analysis of variance showed even no effect of condition and no interaction of condition and the other within-subject factors in the right hemisphere for the subset consisting of distant frontocaudal ROI pairs: V1–LPFC, V1–FEF, IPC–LPFC, and IPC–FEF. This finding is concordant with the results of various studies suggesting that the development of exogenous cued attention is related to the maturation (Santhana Gopalan et al., 2019) of the frontal and parietal areas (Capotosto et al., 2009, 2012; Liu et al., 2016; Shomstein, 2012; Simpson et al., 2011) of the right hemisphere (Corbetta, Shulman, 2002; Talalay et al., 2018). According to T. Zanto and colleagues (Zanto et al., 2011), the dorsolateral prefrontal cortex of the right hemisphere mediates top-down control of anticipatory processes and subsequent retention of information in working memory. The authors found that the activation of the inferior frontal junction of the right hemisphere was linked to the strengthening of alpha-band (7–14 Hz) functional links between the prefrontal and parietal cortices. Furthermore, P. Santhana Gopalan and colleagues (2019) suggested that the maintenance of alertness and readiness matures only in late childhood (after 12 years of age). According to the authors, frontoparietal activity in adults might reflect more top-down control of attention that is not

utilized by children (Casey et al., 2004). A developmental EEG study on intrahemispheric functional connectivity during tactile and auditory anticipatory attention (Dubrovinskaya et al., 2000) corroborates the idea that the “regulatory” specificity of the right hemisphere is still immature in children aged 9 years. As mentioned above, the present study revealed that the strengthening of functional interaction between the intraparietal cortex and the ventral premotor cortex was only in the left hemisphere. This finding as well as the absence of frontoparietal interactions in the right hemisphere is concordant with an EEG (Thatcher, 1994) and an fMRI (Sherman et al., 2014) study indicating prolonged (up to adolescence) development of frontoparietal resting-state functional links in the right hemisphere.

In our previous study (Talalay et al., 2018), the analysis of functional connectivity in adults revealed modality-specific interactions of cortical areas during cued attention. The anticipation of auditory stimuli was reflected in functional links between the right LPFC and primary auditory cortex; the anticipation of visual stimuli was accompanied by the strengthening of functional links between the primary visual cortex and either the right LPFC or the left FEF. At the same time, no modality-specific functional links were found in the current study. The results support the notion that the deployment of modality-specific anticipatory attention in adults is determined by top-down modulatory influences of the frontal and parietal cortices on sensory cortical activity (Bressler et al., 2008; Simpson et al., 2011).

CONCLUSION

The present study revealed alpha-band functional connectivity during modality-specific anticipatory attention in children aged 9–10 years.

As compared with the baseline condition, an increase of local functional links between the primary visual and intraparietal cortices was observed in both hemispheres during the anticipation of visual and auditory stimuli. The strengthening of functional interaction between the intraparietal cortex and the ventral premotor cortex was observed only in the left hemisphere during auditory anticipatory attention. Unlike our previous research on anticipatory attention in adults, the analysis of functional connectivity in children showed no frontoparietal functional links in the right hemisphere and no modality-specific cortical links. The results of the present study suggest that the brain's top-down modulatory systems of the right hemisphere are still immature in children aged 9–10 years.

REFERENCES

- Akhtar N., Enns J.T.* Relations between covert orienting and filtering in the development of visual attention. *Journal of Experimental Child Psychology*. 1989. 48 (2): 315–334.
[https://doi.org/10.1016/0022-0965\(89\)90008-8](https://doi.org/10.1016/0022-0965(89)90008-8)
- Altamura M., Carver F.W., Elvevåg B., Weinberger D.R., Coppola R.* Dynamic cortical involvement in implicit anticipation during statistical learning. *Neuroscience Letters*. 2014. 558: 73–77.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.043>
- Bares M., Rektor I.* Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects. *Clinical Neurophysiology*. 2001. 112 (11): 2022–2030.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00671-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00671-X)
- Bastiaansen M.C.M., Böcker K.B.E., Brunia C.H.M., De Munck J.C., Spekreijse H.* Event-related desynchronization during anticipatory attention for an upcoming stimulus: A comparative EEG/MEG study. *Clinical Neurophysiology*. 2001. 112 (2): 393–403.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00537-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00537-X)
- Bastiaansen M.C.M., Brunia C.H.M.* Anticipatory attention: An event-related desynchronization approach. *International Journal of Psychophysiology*. 2001. 43 (1): 91–107.
[https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00181-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00181-7)
- Bressler S.L., Tang W., Sylvester C.M., Shulman G.L., Corbetta M.* Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *Journal of Neuroscience*. 2008. 28 (40): 10056–10061.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1776-08.2008>
- Bianco V., Berchicci M., Livio Perri R., Quinzi F., Muscini E., Spinelli D., Di Russo F.* Preparatory ERPs in visual, auditory, and somatosensory discriminative motor tasks. *Psychophysiology*, 2020. 57 (12): e13687.
<https://doi.org/10.1111/psyp.13687>
- Brunia C.H.M., Damen E.J.P.* Distribution of slow brain potentials related to motor preparation and stimulus anticipation in a time estimation task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1988. 69 (3): 234–243.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(88\)90132-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(88)90132-0)
- Brunia C.H.M., Hackley S.A., van Boxtel G.J.M., Kotani Y., Ohgami Y.* Waiting to perceive: Reward or punishment? *Clinical Neurophysiology*. 2011. 122 (5): 858–868.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.039>
- Brunia C.H.M., van Boxtel G.J.M.* Anticipatory attention to verbal and non-verbal stimuli is reflected in a modality-specific SPN. *Experimental Brain Research*. 2004. 156 (2): 231–239.
<https://doi.org/10.1007/s00221-003-1780-2>
- Capotosto P., Babiloni C., Romani G.L., Corbetta M.* Differential contribution of right and left parietal cortex to the control of spatial attention: A simultaneous EEG-rTMS study. *Cerebral Cortex*. 2012. 22 (2): 446–454.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhr127>
- Capotosto P., Babiloni C., Romani G.L., Corbetta M.* Frontoparietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *Journal of Neuroscience*. 2009. 29 (18): 5863–5872.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0539-09.2009>
- Casey B.J., Davidson M.C., Hara Y., Thomas K.M., Martinez A., Galvan A., Halperin J.M., Rodríguez-Aranda C.E., Tottenham N.* Early development of subcortical regions involved in non-cued attention switching. *Developmental Science*. 2004. 7 (5): 534–542.
<https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2004.00377.x>
- Cleeremans A., Destrebecqz A., Boyer M.* Implicit learning: News from the front. *Trends in Cognitive Sciences*. 1998. 2 (10): 406–416.
[https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01232-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01232-7)
- Corbetta M., Shulman G.L.* Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002. 3 (3): 201–215.
<https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cui J., Xu L., Bressler S.L., Ding M., Liang H.* BSMART: A Matlab/C toolbox for analysis of multichannel neural time series. *Neural Networks*. 2008. 21 (8): 1094–1104.
<https://doi.org/10.1016/j.neunet.2008.05.007>
- Dale R., Duran N., Morehead R.* Prediction during statistical learning, and implications for the implicit/explicit divide. *Advances in Cognitive Psychology*. 2012. 8 (2): 196–209.
<https://doi.org/10.5709/acp-0115-z>

- Damen E.J.P., Brunia C.H.M.* Changes in Heart Rate and Slow Brain Potentials Related to Motor Preparation and Stimulus Anticipation in a Time Estimation Task. *Psychophysiology*. 1987. 24 (6): 700–713.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1987.tb00353.x>
- Di Russo F., Berchicci M., Bozzacchi C., Perri R.L., Pitzalis S., Spinelli D.* Beyond the “Bereitschaftspotential”: Action preparation behind cognitive functions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017. 78: 57–81.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.019>
- Doesburg S.M., Green J.J., McDonald J.J., Ward L.M.* From local inhibition to long-range integration: A functional dissociation of alpha-band synchronization across cortical scales in visuospatial attention. *Brain Research*. 2009. 1303: 97–110.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.069>
- Dubrovinskaya N.V., Machinskaya R.I., Kulakovskiy Y.V.* Brain Organization of Selective Tasks Preceding Attention: Ontogenetic Aspects. *Complex Brain Functions. Conceptual Advances in Russian Neuroscience*. Ed. Miller R., Ivanitsky A.M., Balaban P.M. Harwood Academic Publishers, 2000. 168–180 pp.
- Enns J.T., Brodeur D.A.* A developmental study of covert orienting to peripheral visual cues. *Journal of Experimental Child Psychology*. 1989. 48 (2): 171–189.
[https://doi.org/10.1016/0022-0965\(89\)90001-5](https://doi.org/10.1016/0022-0965(89)90001-5)
- Eriksen B.A., Eriksen C.W.* Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a non-search task. *Perception & Psychophysics*. 1974. 16 (1): 143–149.
<https://doi.org/10.3758/BF03203267>
- Fan J., Kolster R., Ghajar J., Suh M., Knight R.T., Sarkar R., McCandliss B.D.* Response anticipation and response conflict: An event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*. 2007. 27 (9): 2272–2282.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3470-06.2007>
- Fan J., McCandliss B.D., Fossella J., Flombaum J.I., Posner M.I.* The activation of attentional networks. *NeuroImage*. 2005. 26 (2): 471–479.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.004>
- Fan J., McCandliss B.D., Sommer T., Raz A., Posner M.I.* Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2002. 14 (3): 340–347.
<https://doi.org/10.1162/089892902317361886>
- Folk C.L., Hoyer W.J.* Aging and shifts of visual spatial attention. *Psychology and Aging*. 1992. 7 (3): 453–465.
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.7.3.453>
- Friston K.J.* Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*. 2011. 1 (1): 13–36.
<https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Gómez C.M., Marco J., Grau C.* Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *NeuroImage*. 2003. 20 (1): 216–224.
[https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00295-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00295-7)
- Guo Z., Tan X., Pan Y., Liu X., Zhao G., Wang L., Peng Z.* Contingent negative variation during a modified cueing task in simulated driving. *PLoS ONE*. 2019. 14 (11): e0224966.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224966>
- Hahn E., Ta T.M.T., Hahn C., Kuehl L.K., Ruehl C., Neuhaus A.H., Dettling M.* Test-retest reliability of Attention Network Test measures in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2011. 133 (1–3): 218–222.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.026>
- Jennings J.M., Dagenbach D., Engle C.M., Funke L.J.* Age-related changes and the attention network task: An examination of alerting, orienting, and executive function. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 2007. 14 (4): 353–369.
<https://doi.org/10.1080/13825580600788837>
- Jonkman L.M.* The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood: a Go/Nogo ERP study. *Brain Research*. 2006. 1097 (1): 181–193.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.064>
- Jonkman L.M., Lansbergen M., Stauder J.E.A.* Developmental differences in behavioral and event-related brain responses associated with response preparation and inhibition in a go/nogo task. *Psychophysiology*. 2003. 40 (5): 752–761.
<https://doi.org/10.1111/1469-8986.00075>
- Klimesch W.* Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012. 16 (12): 606–617.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>
- Konrad K., Neufang S., Thiel C.M., Specht K., Hanisch C., Fan J., Herpertz-Dahlmann B., Fink G.R.* Development of attentional networks: An fMRI study with children and adults. *NeuroImage*. 2005. 28 (2): 429–439.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.065>
- Kurgansky A.V.* Nekotorye voprosy issledovaniya kortiko-kortikal'nyh funktsional'nyh svyazey s pomoshch'yu vektornoj avtoregressionnoj modeli mnogokanal'noj EEG [Some methodological issues of studying cortico-cortical functional connectivity with vector autoregressive model of multichannel EEG]. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I.P. Pavlova*. 2010. 60 (6): 740–759.
- Langley L.K., Friesen C.K., Saville A.L., Ciernia A.T.* Timing of reflexive visuospatial orienting in young, young-old, and old-old adults. *Attention, Perception, and Psychophysics*. 2011. 73 (5): 1546–1561.
<https://doi.org/10.3758/s13414-011-0108-8>

- Leuthold H., Jentsch I.* Neural correlates of advance movement preparation: A dipole source analysis approach. *Cognitive Brain Research*. 2001. 12 (2): 207–224.
https://doi.org/10.1016/S0926-6410(01)00052-0
- Litvak V., Mattout J., Kiebel S., Phillips C., Henson R., Kilner J., Barnes G., Oostenveld R., Daunizeau J., Flandin G., Penny W., Friston K.* EEG and MEG data analysis in SPM8. *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2011. 2011: 1–32.
https://doi.org/10.1155/2011/852961
- Liu Y., Bengson J., Huang H., Mangun G.R., Ding M.* Top-down Modulation of Neural Activity in Anticipatory Visual Attention: Control Mechanisms Revealed by Simultaneous EEG-fMRI. *Cerebral Cortex*. 2016. 26 (2): 517–529.
https://doi.org/10.1093/cercor/bhu204
- Machinskaya R.I., Machinskii N.O., Deryugina E.I.* Funktsional'naiia organizatsiia pravogo i levogo polusharii mozga cheloveka pri napravlennom vni-manii. *Fiziologiiia Cheloveka*. 1992. 18 (6): 77–85.
- Machinskaya R.I.* Selective prestimulus attention: Two kinds of processing – two types of brain cortex functional organization. Downward processes in the perception representation mechanisms. *Proceedings of the International School of Biocybernetics*. Ed. Taddei-Ferretti C., Musio C. Singapore: World Scientific, 1998. 471–475 pp.
- Machinskaya R.I., Kurganskaia A.V.* A comparative electrophysiological study of regulatory components of working memory in adults and seven- to eight-year-old children: An analysis of coherence of EEG rhythms. *Human Physiology*. 2012. 38 (1): 1–13.
https://doi.org/10.1134/S0362119712010136
- Mezzacappa E.* Alerting, orienting, and executive attention: Developmental properties and sociodemographic correlates in an epidemiological sample of young, urban children. *Child Development*. 2004. 75 (5): 1373–1386.
https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00746.x
- Morrison F.J.* The development of alertness. *Journal of Experimental Child Psychology*. 1982. 34 (2): 187–199.
https://doi.org/10.1016/0022-0965(82)90041-8
- Mozolic J.L., Joyner D., Hugenschmidt C.E., Peiffer A.M., Kraft R.A., Maldjian J.A., Laurienti P.J.* Cross-modal deactivations during modality-specific selective attention. *BMC Neurology*. 2008. 8: 35.
https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-35
- Näätänen R.* Attention and brain function. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1992.
- Neumann O., van der Heijden A.H.C., Allport D.A.* Visual selective attention: Introductory remarks. *Psychological Research*. 1986. 48 (4): 185–188.
https://doi.org/10.1007/BF00309082
- Perchet C., García-Larrea L.* Visuospatial attention and motor reaction in children: An electrophysiological study of the “Posner” paradigm. *Psychophysiology*. 2000. 37 (2): 231–241.
https://doi.org/10.1017/S0048577200981368
- Périn B., Godefroy O., Fall S., de Marco G.* Alertness in young healthy subjects: An fMRI study of brain region interactivity enhanced by a warning signal. *Brain and Cognition*. 2010. 72 (2): 271–281.
https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.09.010
- Petersen S.E., Posner M.I.* The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*. 2012. 35: 73–89.
https://doi.org/10.1146/-neuro-062111-150525
- Posner M.I.* Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 1980. 32 (1): 3–25.
https://doi.org/10.1080/00335558008248231
- Posner M.I.* Chronometric Explorations of Mind. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1978. 286 p.
- Posner M.I., Fan J.* Attention as an organ system. *Topics in Integrative Neuroscience: From Cells to Cognition*. Ed. Pomerantz J.R. Cambridge: Cambridge University Press, 2008. 31–61 pp.
https://doi.org/10.1017/CBO9780511541681.005
- Posner M.I., Petersen S.E.* The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*. 1990. 13: 25–42.
https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
- Posner M.I., Rothbart M.K., Rueda M.R.* Developing attention and self-regulation in infancy and childhood. *Neural Circuit Development and Function in the Brain*. Ed. Rubenstein J.L.R., Pasko Rakic. Elsevier, 2013. 395–411 pp.
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397267-5.00059-5
- Rohenkohl G., Gould I.C., Pessoa J., Nobre A.C.* Combining spatial and temporal expectations to improve visual perception. *Journal of Vision*. 2014. 14 (4): 8.
https://doi.org/10.1167/14.4.8
- Rohenkohl G., Nobre A.C.* Alpha oscillations related to anticipatory attention follow temporal expectations. *Journal of Neuroscience*. 2011. 31 (40): 14076–14084.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3387-11.2011
- Rosahl S.K., Knight R.T.* Role of prefrontal cortex in generation of the contingent negative variation. *Cerebral Cortex*. 1995. 5 (2): 123–134.
https://doi.org/10.1093/cercor/5.2.123
- Rueda M.R., Fan J., McCandliss B.D., Halparin J.D., Gruber D.B., Lercari L.P., Posner M.I.* Development of attentional networks in childhood. *Neuropsychologia*. 2004. 42 (8): 1029–1040.
https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.12.012
- Santhana Gopalan P.R., Loberg O., Hämmäläinen J.A., Leppänen P.H.T.* Attentional processes in typically

- developing children as revealed using brain event-related potentials and their source localization in Attention Network Test. *Scientific Reports*. 2019. 9 (1): 2940.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36947-3>
- Schul R., Townsend J., Stiles J.* The development of attentional orienting during the school-age years. *Developmental Science*. 2003. 6 (3): 262–272.
<https://doi.org/10.1111/1467-7687.00282>
- Segalowitz S.J., Davies P.L.* Charting the maturation of the frontal lobe: An electrophysiological strategy. *Brain and Cognition*. 2004. 55 (1): 116–133.
[https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00283-5](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00283-5)
- Sherman L.E., Rudie J.D., Pfeifer J.H., Masten C.L., McNealy K., Dapretto M.* Development of the default mode and central executive networks across early adolescence: a longitudinal study. *Developmental cognitive neuroscience*. 2014. 10: 148–159.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.08.002>
- Shibasaki H., Hallett M.* What is the Bereitschaftspotential? *Clinical Neurophysiology*. 2006. 117 (11): 2341–2356.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.025>
- Shomstein S.* Cognitive functions of the posterior parietal cortex: Top-down and bottom-up attentional control. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2012. 6: 38.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00038>
- Simpson G.V., Weber D.L., Dale C.L., Pantazis D., Bressler S.L., Leahy R.M., Luks T.L.* Dynamic activation of frontal, parietal, and sensory regions underlying anticipatory visual spatial attention. *Journal of Neuroscience*. 2011. 31 (39): 13880–13889.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1519-10.2011>
- Spence C., Driver J.* On measuring selective attention to an expected sensory modality. *Perception and Psychophysics*. 1997. 59 (3): 389–403.
<https://doi.org/10.3758/BF03211906>
- Swanson J.M., Posner M., Potkin S., Bonforte S., Youpa D., Fiore C., Cantwell D., Crinella F.* Activating tasks for the study of visual-spatial attention in ADHD children: a cognitive anatomic approach. *Journal of Child Neurology*. 1991. 6 (1): 119–127.
<https://doi.org/10.1177/0883073891006001s12>
- Talalay I., Machinskaya R.* The Comparative Study of Cued and Implicit Anticipatory Attention During the Performance of Visual and Auditory Versions of the Temporal Order Judgment Task. *The Russian Journal of Cognitive Science*. 2014. 1 (4): 58–65.
- Talalay I.V., Kurgansky, A.V., Machinskaya, R.I.* Alpha-band functional connectivity during cued versus implicit modality-specific anticipatory attention: EEG-source coherence analysis. *Psychophysiology*. 2018. 55 (12): e13269.
<https://doi.org/10.1111/psyp.13269>
- Tecce J.J.* Contingent negative variation (CNV) and psychological processes in man. *Psychological Bulletin*. 1972. 77 (2): 73–108.
<https://doi.org/10.1037/h0032177>
- Thatcher R.* Cyclic Cortical Reorganization: Origins of Human Cognitive Development. *Human Behavior and Developing Brain*. Ed. Dawson G., Fisher K. New York, London: The Guilford Press, 1994. 232–269 pp.
- Turk-Browne N.B., Scholl B.J., Johnson M.K., Chun M.M.* Implicit perceptual anticipation triggered by statistical learning. *Journal of Neuroscience*. 2010. 30 (33): 11177–11187.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0858-10.2010>
- Ulrich R., Leuthold H., Sommer W.* Motor programming of response force and movement direction. *Psychophysiology*. 1998. 35 (6): 721–728.
<https://doi.org/10.1111/1469-8986.3560721>
- Wainwright A., Bryson S.E.* The development of exogenous orienting: Mechanisms of control. *Journal of Experimental Child Psychology*. 2002. 82 (2): 141–155.
[https://doi.org/10.1016/S0022-0965\(02\)00002-4](https://doi.org/10.1016/S0022-0965(02)00002-4)
- Walter W.G., Cooper R., Aldridge V.J., McCallum W.C., Winter A.L.* Contingent negative variation: An electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain. *Nature*. 1964. 203 (4943): 380–384.
<https://doi.org/10.1038/203380a0>
- Weiss S.M., Meltzoff A.N., Marshall P.J.* Neural measures of anticipatory bodily attention in children: Relations with executive function. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2018. 34: 148–158.
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.08.002>
- Williams R.S., Biel A.L., Wegier P., Lapp L.K., Dyson B.J., Spaniol J.* Age differences in the Attention Network Test: Evidence from behavior and event-related potentials. *Brain and Cognition*. 2016. 102: 65–79.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.12.007>
- Zanto T.P., Rubens M.T., Thangavel A., Gazzaley A.* Causal role of the prefrontal cortex in top-down modulation of visual processing and working memory. *Nature Neuroscience*. 2011. 14 (5): 656–663.
<https://doi.org/10.1038/nn.2773>
- Zhao J., Al-Aidroos N., Turk-Browne N.B.* Attention Is Spontaneously Biased Toward Regularities. *Psychological Science*. 2013. 24 (5): 667–677.
<https://doi.org/10.1177/0956797612460407>
- Zhou S.-S., Fan J., Lee T.M.C., Wang C.-Q., Wang K.* Age-related differences in attentional networks of alerting and executive control in young, middle-aged, and older Chinese adults. *Brain and Cognition*. 2011. 75 (2): 205–210.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.12.003>

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ 9–10 ЛЕТ ПРИ ПРОИЗВОЛЬНОМ МОДАЛЬНО-СПЕЦИФИЧЕСКОМ ПРЕДВОСХИЩАЮЩЕМ ВНИМАНИИ. АНАЛИЗ КОГЕРЕНТНОСТИ АЛЬФА-РИТМА В ПРОСТРАНСТВЕ ИСТОЧНИКОВ

И. В. Талалай^{1, #}, А. В. Курганский¹, Р. И. Мачинская¹

¹ ФГБНУ «Институт возрастной физиологии РАО», РАО, Москва, Россия

[#] e-mail: etalalay.et@gmail.com

Было проведено исследование функциональной организации коры головного мозга у детей 9–10 лет (N = 17; 11 мальчиков, 6 девочек; средний возраст 9.789 ± 0.447 лет) при формировании произвольного модально-специфического предвосхищающего внимания. Испытуемые выполняли задачу на различение порядка следования зрительных и слуховых стимулов в мономодальной паре с коротким межстимульным интервалом. Предвосхищение сенсорной модальности целевых сигналов испытуемыми формировалось с помощью стимулов-подсказок. Стимулы-подсказки представляли собой схематические изображения глаза или уха и информировали испытуемых о зрительной или слуховой модальности целевых сигналов соответственно. В предстимульный период в альфа-диапазоне частот оценивалась когерентность корковых источников, соответствующих заранее выбранным корковым областям интереса. Анализ функциональной организации выявил локальные функциональные связи между зрительной проекционной областью и интрапариетальной корой в обоих полушариях при решении зрительных и слуховых задач. К тому же наблюдались функциональные связи между интрапариетальной корой и вентральной премоторной корой левого полушария при решении слуховой задачи. В отличие от аналогичного исследования функциональной организации коры у взрослых испытуемых, у детей не наблюдалось функционального взаимодействия лобных и теменных областей правого полушария, а также функционального взаимодействия с вовлечением сенсорно-специфических областей коры. Результаты исследования могут свидетельствовать об относительной несформированности мозговых систем нисходящего управляющего контроля у детей 9–10 лет.

Ключевые слова: альфа-ритм, дети 9–10 лет, функциональная организация коры головного мозга, произвольное предвосхищающее внимание, ЭЭГ

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

УДК 612.821.6

**ВЛИЯНИЕ ПЕРИОДИЧНОСТИ И ГЛАСНОСТИ ЗВУКА
НА ОТВЕТЫ СЛУХОВОЙ КОРЫ МОЗГА ДЕТЕЙ**

© 2021 г. Т. А. Строганова¹, К. С. Комаров¹, Д. Е. Гояева¹, Т. С. Обухова¹, Т. М. Овсянникова¹,
А. О. Прокофьев¹, Е. В. Орехова^{1,2,*}

¹ Центр нейрокognитивных исследований (МЭГ-Центр), Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Россия

² MedTech West and the Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy, the University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

*e-mail: orekhova.elena.v@gmail.com

Поступила в редакцию 23.11.2020 г.

После доработки 19.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Механизмы мозга человека, направленные на декодирование звуков речи, представляют как фундаментальный, так и практический интерес для многих областей нейронауки. Настоящая работа посвящена роли периодичности и речевой природы (фиксированной формантной структуры) гласных звуков в модуляции активности слуховой коры мозга у типично развивающихся детей. Мы предположили, что, хотя обе этих характеристики свойственны гласным звукам речи, их обработка осуществляется разными нейронными сетями слуховой коры. Для проверки этой гипотезы мы сконструировали набор акустических стимулов, манипулируя их периодичностью и гласностью по отдельности, и использовали магнитоэнцефалографию в сочетании с индивидуальными моделями поверхности коры мозга для оценки кортикальной топографии источников и силы ответов слуховой коры мозга. Выборку составили девять типично развивающихся детей в возрасте 7–12 лет. Мы обнаружили высокую чувствительность ранних ответов слуховой коры (50–150 мс после начала стимула) как к периодичности, так и к гласности звука, при независимой настройке нейронных сетей на каждое из этих свойств звуков речи. Различия в локализации, временной динамике и полушарной асимметрии этих дифференциальных ответов указывали на то, что “зоны гласности звука” в височной коре являются наиболее ранним уровнем в иерархии обработки речевой информации, на котором обработка собственно акустических свойств периодического звука трансформируется в декодирование звуков речи. Полученные результаты позволяют оценить специфику и роль возможных нарушений обработки низкоуровневых свойств речевых звуков в трудностях восприятия речи у детей с перивизивными расстройствами развития.

Ключевые слова: магнитная энцефалография (МЭГ), вызванные слуховые ответы, устойчивое магнитное поле, периодичность и гласность звука, дети

DOI: 10.31857/S0044467721040109

Устная речь представляет особую ценность для видовой коммуникации, и настройка слуховой системы на обработку звуков родной речи — одна из основных черт обработки слуховой информации в мозге человека (Fitch, 2000). Предполагают, что существование выделенных зон височной коры мозга, кодирующих звуки “своей” речи (Belin и др., 2004), связано именно с биологической важностью речевых звуков. Исследования показывают, что настройка на определенные

звуки, а также их обработка специализированными нейронными сетями не являются врожденными. Младенцы постепенно приобретают ее в течение первого года жизни, начиная точнее различать гласные и согласные звуки, которые представлены в их речевой среде, чем звуки “чужих” языков ((Mauger, Werker, 2014); для обзора см. Narayan, 2019). У взрослых людей настройка на звуки родной речи вызывает серьезные проблемы в различении ряда звуков речи иностранной

(Strange, Shafer, 2008). Сравнительно недавно были открыты высокоспециализированные зоны височной коры, осуществляющие акустический анализ звуков голоса (Belin и др., 2004; Pernet и др., 2015) и высоты основного тона периодических, сложных по спектральному составу звуков, таких как речь и музыка (Patterson et al., 2002). Эти работы, использующие метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), создали основу новых направлений в изучении нейронных основ базовых процессов обработки речевых сигналов в норме и при патологии мозга. Трудности восприятия речи на слух, характерные для первазивных нарушений развития и, в частности, для детей с расстройствами аутистического спектра (Schelinski, von Kriegstein, 2020), могут быть связаны с аномалиями в формировании зон “обработки звуков речи” в раннем онтогенезе, а также с дальнейшим снижением функциональной эффективности и скорости обработки речи. Однако прогресс в этом направлении сдерживается малочисленностью нейрофизиологических исследований специфики декодирования звуков речи в мозге нейротипичных детей.

Настоящая работа посвящена роли периодичности и гласности звуков в модуляции суммарной нейронной активности различных зон слуховой коры мозга у типично развивающихся детей в возрасте 7–12 лет. Мы предположили, что, хотя обе эти характеристики свойственны гласным звукам речи, их обработка у детей, как и у взрослых, осуществляется разными нейронными сетями слуховой коры. Для проверки гипотезы мы сконструировали набор акустических стимулов, манипулируя их периодичностью и гласностью по отдельности, и использовали магнитоэнцефалографию (МЭГ) в сочетании с индивидуальными моделями поверхности коры мозга для оценки топографии и силы нейронных ответов слуховой коры мозга. Этот метод нейровизуализации, в отличие от фМРТ, позволяет не только локализовать источник нейронной активности, характеризующей дифференциальную обработку периодических звуков и/или гласных звуков речи, но и оценить скорость, с которой мозг декодирует соответствующую черту акустического стимула. Временные параметры обработки акустической информации особенно важны для речевого потока, в котором длительность одного гласного звука варьирует между 70 и

250 мс, в зависимости от многих собственно лингвистических факторов, а также от индивидуальных особенностей говорящего (Hillenbrand et al., 2000). За это время звук должен распознаваться мозгом слушателя, несмотря на вариации в абсолютных характеристиках формант, характеризующих речь разных людей, накладывающийся шум и другие помехи. Поэтому мы ожидали, что латентный период дифференциального нейронного ответа на “гласность” и/или периодичность акустического стимула не будет превышать 100 мс при нормальной работе мозга у нейротипичных детей. Исходя из результатов предыдущих МЭГ-исследований (Gutschalk et al., 2004; Gutschalk, Uppenkamp, 2011), мы сфокусировали внимание на особом компоненте вызванного слухового ответа – медленном негативном сдвиге силы тока источников слуховой коры, порождающем так называемое “устойчивое поле” (sustained field, SF). В отличие от обычных транзиторных слуховых компонентов МЭГ-ЭЭГ (P50, P100, N100), которые возникают в ответ на любой слуховой стимул и модулируются множеством факторов, SF не вызывается короткими стимулами, чувствителен к периодичности и гласности сложного звука (Gutschalk, Uppenkamp, 2011) и, предположительно, отражает работу несинхронизированных нейронных популяций за пределами первичной слуховой коры (Steinmann, Gutschalk, 2011).

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 9 мальчиков в возрасте 7–12 лет (Ср. = 9.6; СО = 1.2). Согласно медицинской документации, у детей не было в анамнезе неврологических или нервно-психических нарушений (в том числе нарушений слуха). Уровень их интеллекта (батарея тестов Кауфманов второго переосмотра; Kaufman, 2004) находился в пределах нормативных значений. Все дети дали устное согласие на проведение исследования после того, как его цели и процедура были им подробно объяснены. Родители всех детей подписали информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Московского государственного психолого-педагогического университета.

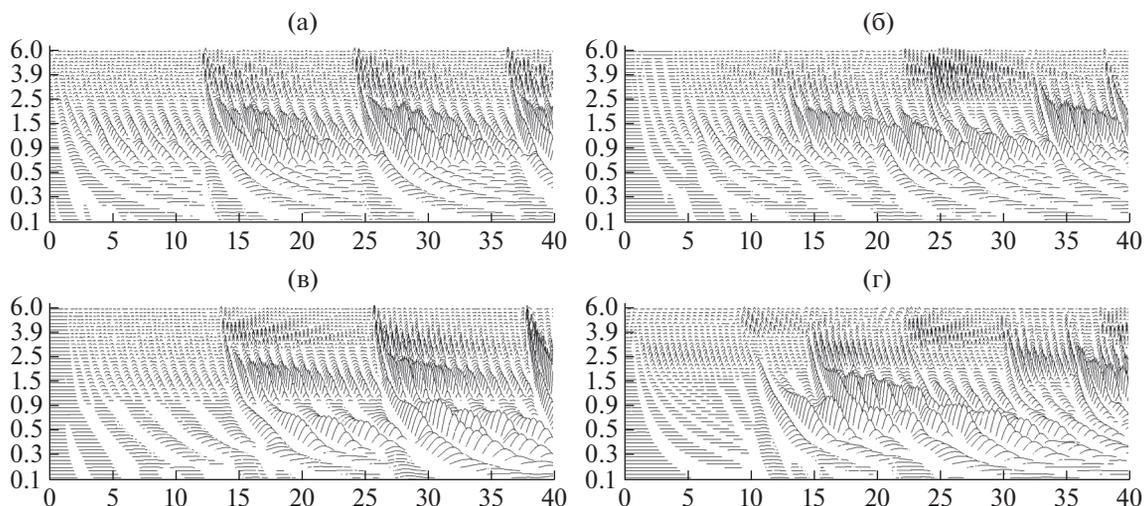


Рис. 1. Слуховые стимулы. (а) – периодический речевой (гласный) звук; (б) – непериодический речевой (гласный) звук; (в) – неречевой звук с периодической огибающей; (г) – непериодический неречевой звук. На каждой из четырех панелей показаны спектрограммы первых 40 мс звучания соответствующих стимулов: горизонтальная ось – время от начала звучания (мс), вертикальная ось – частоты спектральных пиков (кГц). Фундаментальная частота периодических звуков – 83 Гц (период 12 мс). Объяснения в тексте.

Fig. 1. Four types of stimuli used in the experiment. (а) – periodic speech (vowel) sound; (б) – non-periodic speech (vowel) sound; (в) – non-speech sound with periodic envelope; (г) – non-periodic non-speech sound. Each of the four panels shows a spectrogram of the respective sounds during the first 40 ms after the stimulus onset. Horizontal axis – time in milliseconds, vertical axis – frequency in kHz. Fundamental frequency of periodic sounds in the two left panels is 83 Hz (12 ms period). See text for more detailed explanation.

Слуховые стимулы

Мы предъявляли 4 типа стимулов, сконструированных из набора затухающих синусоид с экспоненциальным понижением амплитуды, чтобы имитировать пульсации речевого тракта. Помимо трех периодических гласных со звучанием как в ударных слогах или в начале слова, были сгенерированы три класса контрольных стимулов, для которых мы нарушали либо периодичность гласной, либо неизменность ее формантного состава, либо то и другое вместе (рис. 1). Все стимулы были отфильтрованы фильтром низких частот с полосой пропускания 100 кГц и 12 дБ/окт, что соответствует наклону спектральной огибающей человеческой речи. Интенсивность всех стимулов была уравнена по нормированным оценкам их общей мощности. Стимулы предъявляли бинаурально с громкостью 60 дБ относительно стандартного порога слышимости. Сглаживание проводили с помощью 10 мс окна (косинус). Длительность каждого стимула составляла 800 мс. Подробное описание стимулов дано в работе (Uppenkamp et al., 2006). В кратком изложении: в состав стимульного материала входили четыре типа слуховых раздражителей, подаваемых в псев-

дослучайном порядке. (1) Три периодические гласные с фиксированной частотой формант (фонетическая транскрипция: [a], [и], [o]). Для них затухающие синусоиды повторялись с периодом 12 мс (83 Гц). Несущие частоты синтезированных гласных были фиксированы на уровне частот 4 нижних формант и соответствовали их типичному диапазону в голосе взрослого мужчины. (2) Непериодические гласные с теми же фиксированными частотами формант, в которых периодичность появления затухающих синусоид была нарушена смещениями в окне ± 6 мс. Эти стимулы воспринимались как гласные звуки речи с неопределенной частотой основного тона. (3) Периодические негласные звуки, в которых несущие частоты 4 нижних формант гласных звуков варьировались по отдельности случайным образом в пределах октавы. В отличие от гласных звуков, эти стимулы воспринимались как “музыкальный дождь”. (4) Непериодические негласные звуки, в которых нарушалась и периодичность, и константность формант. Такие стимулы воспринимались как “булькающий” звук.

Регистрация МЭГ

Перед началом эксперимента с помощью устройства трехмерной оцифровки “FASTRACK” (Polhemus, США) определяли координаты анатомических реперных точек, а также индикаторных катушек индуктивности. Магнитоэнцефалограмму регистрировали с помощью 306-канального аппаратно-программного комплекса “VectorView” (Elekta Neuromag Oy, Финляндия). Запись магнитоэнцефалограммы (МЭГ), электромиограммы (ЭМГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) производили с частотой дискретизации 1000 Гц при полосе пропускания 0.1–330 Гц. Положение головы относительно массива сенсоров в ходе эксперимента отслеживалось в реальном времени с помощью индикаторных катушек индуктивности. Длительность экспериментальной сессии составляла около 25 мин. После завершения сессии проводили МЭГ-МРТ корегистрацию (наложение системы координат МЭГ на индивидуальные МРТ-изображения мозга).

Обработка данных МРТ

С помощью пакета “FreeSurfer” (Dale et al., 1999) из индивидуальных снимков структурной МРТ реконструировали поверхность коры головного мозга с индивидуальным расположением борозд и извилин. В результате топографически корректная поверхность коры была представлена в виде оболочки (mesh), описываемой координатами узлов и системой трехточечных симплексов, формируемых этими узлами. Типичная оболочка содержала около 7500 симплексов в каждом полушарии. При визуализации для облегчения восприятия полученная поверхность была “развернута” (“раздута”) для более удобного просмотра (Fischl et al., 1999). Затем полученные индивидуальные реконструкции поверхности мозга были приведены к стандартному мозгу (Colin 27) с помощью пакета “FreeSurfer”. Полученная модель “обобщенной” по всем испытуемым поверхности коры мозга была использована при анализе данных МЭГ.

Обработка данных МЭГ

Удаление артефактов записи и коррекцию положения головы проводили с помощью метода пространственно-временного разделения сигналов (программа “MaxFilter”; Elekta Neuromag Oy, Финляндия). Для удале-

ния кардиографических и электроокулографических артефактов использовали анализ независимых компонент (independent component analysis, ICA), встроенный в пакет программ “BrainStorm” (Tadel et al., 2011). Эпоха анализа составляла от –200 до 800 мс относительно начала подачи стимула, число “чистых” эпох в среднем составило (Ср. = 73.7; СО = 10.1) на каждый тип звука (напр., периодический гласный “а”). Для каждого испытуемого вызванные магнитные поля градиентометров усредняли относительно момента начала подачи слухового стимула и нормировали на предстимульный интервал (от –200 до 0 мс). Усреднение проводили отдельно для каждого из четырех типов стимулов.

На следующем шаге реконструировали локализацию и силу тока источников, лежащих в коре мозга и генерирующих соответствующий магнитный ответ. Так как компонент SF представляет собой медленно развивающийся ответ мозга, вызванные поля были отфильтрованы с верхним срезом фильтра, равным 20 Гц. Реконструкцию осуществляли с помощью реализованного в программном пакете “MNE” метода распределенного моделирования “sLORETA” (standardized low-resolution brain electromagnetic tomography, Pascual-Marqui, 2002). На поверхность коры каждого полушария накладывалась сеть из приблизительно 7500 диполей (источников), имеющая форму рекурсивно разделенного октаэдра. Возможные направления всех диполей были фиксированы по нормали к поверхности коры ± 20 град. Анализировали значения плотности силы тока в источниках. Дальнейший анализ слуховых вызванных магнитных полей проводили, ограничивая зону поиска источников в соответствии с предыдущими данными об источниках их генерации. В нее входили зоны коры в левом и правом полушариях мозга, включающие слуховую кору и граничащие с нею области коры (“Destrieux cortical atlas”, (Destrieux et al., 2010)): височная плоскость верхневисочной извилины, поперечная височная извилина Гершля, поперечная височная борозда, полюсная плоскость верхневисочной извилины, внутренний сегмент круговой извилины островка, латеральная поверхность верхневисочной извилины и восходящая часть латеральной борозды.

На первом этапе анализа мы определяли пространственные координаты максимума

SF в левом и правом полушариях. С этой целью для каждого испытуемого мы вычислили координаты MNI (система координат Монреальского Неврологического Института) максимально активированного источника в среднем по всем четырем типам стимулов и по интервалу 200–800 мс после начала их подачи. На основании этих данных были оценены среднегрупповые значения координат максимума активации и статистические различия в координатах максимума нейронного ответа в зависимости от типа стимуляции. Затем, чтобы найти зону интереса (ЗИ) для статистического анализа временной динамики SF в зависимости от типа стимула, мы по абсолютным значениям тока определили 30 максимально активированных источников в том же интервале анализа. Индивидуальные данные, учитывающие направление тока источников в соответствующих ЗИ, рассматривали как зависимую переменную при статистическом анализе зависимости амплитуд сигнала МЭГ (как мгновенных, так и интегрированных по коротким временным интервалам) от основных экспериментальных факторов – периодичности и гласности звука.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовали пакет “Statistica” (TIBCO Software Inc, США). Для исследования различий в не нормально распределенных значениях пространственных координат максимумов SF для четырех типов стимулов использовали непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) Фридмана. Для поточечного сравнения временных различий в амплитуде силы тока источников SF в ортогональных парных контрастах (гласный/негласный звук или периодический/непериодический звук) применяли критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Для поправки на множественные сравнения использовали метод контроля ложных эффектов (false discovery rate, FDR). Принятый уровень значимости – $p < 0.05$ (с поправкой FDR). Для исследования различий в раннем временном диапазоне SF в зависимости от полушария и времени, прошедшего с момента начала подачи стимула, проводили дисперсионный анализ с факторами повторных измерений: Периодичность, Гласность, Полушарие и Время. Зависимой переменной была амплитуда силы тока источников слуховой коры, интегрированная по 50 мс интервалам

времени от 0 до 250 мс относительно момента подачи стимула. При необходимости делали поправку Гринхауза–Гейссера для коррекции нарушения сферичности. Значимость парных сравнений проверяли *post hoc*, используя метод Тьюки (Tukey honest difference test).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Расположение максимума SF в слуховой коре и его зависимость от типа стимула

На рис. 2 представлен пространственный паттерн активации в коре левого и правого полушарий в среднем по всем 4 типам стимулов и по интервалу 200–800 мс после начала их подачи. Усредненный по всем типам стимулов максимум SF в левом ($x = -55.1$; $y = -22.0$; $z = 6.0$) и правом полушариях ($x = 57.8$; $y = -15.1$; $z = 4.4$) располагался на медиолатеральной поверхности верхневисочной борозды в области поперечной борозды/извилины Гершля. Непараметрический дисперсионный анализ показал, что в левом полушарии тип стимула влияет на смещение максимума в медиолатеральном направлении (Friedman ANOVA Chi Sqr. ($N = 9$, $df = 3$) = 11.52; $p = 0.009$). Непериодические негласные звуки активировали наиболее медиально расположенную часть верхневисочной борозды, тогда как и периодичность (M-U: непериодические против периодических негласных $z = 1.85$; $p = 0.06$), и гласность звука (M-U гласные против негласных непериодических: $z = 2.37$; $p = 0.018$) смещали нейронный ответ к латеральной ее поверхности. В ростокаудальном направлении общий эффект типа стимула не достигал уровня значимости (ANOVA Chi Sqr. ($N = 9$, $df = 3$) = 4.29; $p = 0.23$). Однако периодические гласные, максимально близкие к естественным звукам речи, явно сопровождалась более каудальным расположением максимума ответа слуховой коры, по сравнению как с “испорченными” непериодическими гласными ($z = 2.02$; $p = 0.04$), так и с негласными периодическими стимулами ($z = 1.75$; $p = 0.08$). В правом полушарии тип стимула значимо не изменял координаты максимума SF по какой-либо пространственной оси.

Динамика вызванного нейронного ответа слуховой коры в зонах интереса в левом и правом полушариях и ее зависимость от периодичности и гласности звуков представлены на рис. 3. Общий паттерн слухового ответа в обоих полушариях был схож для всех предъ-

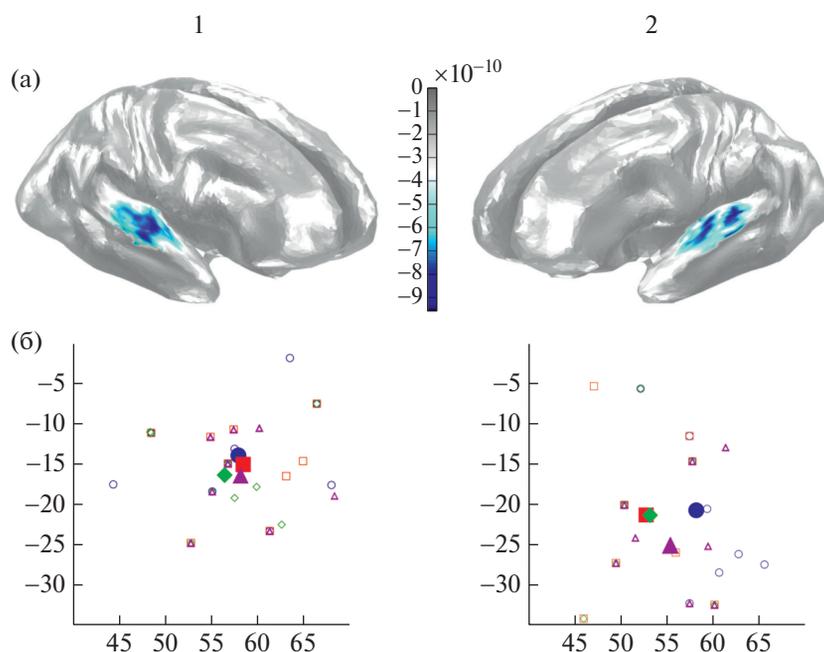


Рис. 2. Локализация источников SF в слуховой коре мозга. (а) – усредненная по группе испытуемых плотность тока источников SF в общем максимуме ответа (все 4 типа стимулов объединены) в правом (1) и левом (2) полушариях. Области затемнения соответствуют негативной ориентации источников тока, интенсивность затемнения – амплитуда тока источников в шкале sLORETA. Общий для всех стимулов максимум активации расположен на медиолатеральной поверхности верхневисочной борозды. (б) – относительные смещения MNI-координат источников SF в зависимости от типа стимула. По горизонтальной и вертикальной осям – MNI-координаты в миллиметрах по оси x (medial–lateral) и оси y (posterior–anterior). Маленькие незаполненные фигуры – локализация индивидуальных максимумов, большие заполненные – локализация среднегрупповых максимумов. Круг – неречевые непериодические звуки, квадрат – речевые (гласные) непериодические, ромб – неречевые периодические, треугольник – речевые периодические.

Fig. 2. Cortical localization of the sustained field (SF) in the right (1) and left (2) auditory cortex. (a) – grand average of the SF source current density in the response maximum (responses to all stimuli are pooled together). Shaded areas marks negative direction of the current, shade intensity corresponds to the source current amplitude in the sLORETA unites. The SF maximum is both hemispheres localized to medial-lateral surface of the superior temporal gyrus. (b) – stimulus-related shift in the position of the SF maxima. MNI coordinates of the sources (in mm) are given in the horizontal plane: x axis – medial–lateral, y axis – posterior–anterior. Small open figures correspond to individual coordinates; big filled shapes show the group means. Circle – nonvowels/nonperiodic, square – vowels/nonperiodic, rhomb – nonvowels/periodic, triangle – vowels/periodic. Please, note the lateral shift of the maximal activation for both periodic and speech-like stimuli.

явленных стимулов. Первым после начала подачи стимула появлялся обязательный “детский” позитивный компонент P100m (Orekhova et al., 2013), за которым на протяжении всего времени подачи стимула следовал длительный ответ корковых источников тока негативной направленности (SF). Несмотря на различия в направлении тока источников обязательных компонентов вызванных слуховых ответов у детей и у взрослых (Edgar et al., 2015; Orekhova et al., 2013), компонент SF у детей в нашей выборке был схож с таковым у взрослых людей при длительном предъявлении слуховых стимулов (см., например, Gutschalk, Uppenkamp, 2011).

Для того чтобы оценить влияние периодичности и гласности звуков на SF независимо друг от друга, мы рассматривали два ортогональных (полностью независимых) контраста: 1) периодические и непериодические негласные звуки (тем самым полностью мы исключили влияние гласности на сигнал мозга и оставили лишь эффект периодичности) и 2) гласные и негласные непериодические звуки (в этом случае мы оставили исключительно эффект “гласности” звука). Как видно из рис. 3 (а), периодичность звука усиливала негативный компонент SF в слуховой коре как левого, так и правого полушарий на протяжении всего временного интервала подачи. Из-

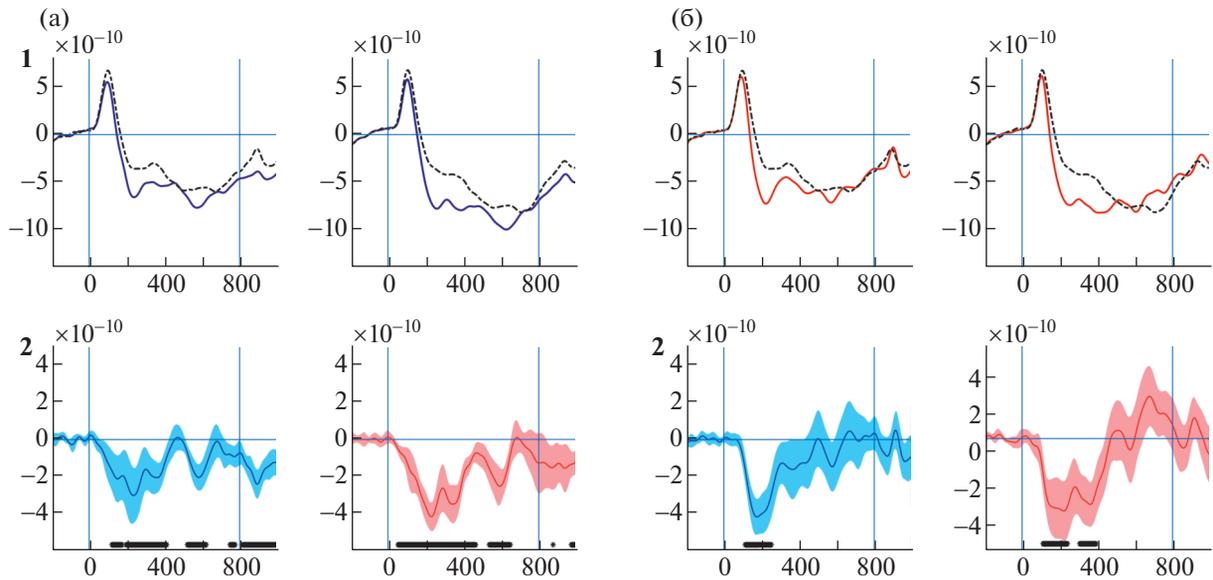


Рис. 3. Независимое влияние речевой природы и периодичности звуков на временную динамику SF. (а) – контраст между периодическими (сплошная линия) и непериодическими (прерывистая линия) неречевыми звуками в левом (слева) и правом (справа) полушариях мозга. (б) – контраст между гласными (сплошная линия) и неречевыми непериодическими (прерывистая линия) звуками в левом (слева) и правом (справа) полушариях мозга. 1 – общий паттерн ответов слуховой коры (групповое усреднение). По горизонтальной оси время в миллисекундах, 0 мс соответствует началу подачи звука, 800 мс – завершению стимуляции. По вертикальной оси – условные значения (единицы sLORETA) силы тока корковых источников в максимуме активации. 2 – разностные волновые формы ответов слуховой коры для соответствующих контрастов. Области вокруг каждой кривой соответствуют диапазону ошибки среднего значения силы тока источника.

Fig. 3. Independent modulation of the SF source current timecourse by sounds' periodicity and voweliness. (a) – sound's periodicity: contrast between periodic (solid line) and nonperiodic (dashed line) nonvowels in left and right hemisphere. (б) – sound's voweliness: contrast between nonvowels (solid line) and nonperiodic vowels (dashed line) in left and right hemisphere. 1 – the grand average waveforms of the auditory evoked response at the source level. Horizontal axis – time in milliseconds, 0 and 800 ms correspond to onset and offset of the stimulus respectively. 2 – the grand average subtraction waveforms for the sound's periodicity and voweliness. Shaded areas around the curves designate standard error of means.

вестно, что в первые 100–200 мс после подачи звука обязательные транзиторные компоненты слухового нейронного ответа у взрослых (N100m, P200m) и у детей (P100m, P200m) накладываются на постепенно развивающийся компонент SF, препятствуя анализу его ранней динамики (Gutschalk et al., 2004). Тем не менее контраст между периодическими и непериодическими звуками, демонстрируя непрерывность увеличения “негативной” силы тока корковых источников для периодических звуков, позволяет выявить особенности компонента SF в раннем интервале его возникновения (см. рис. 3). Действительно, периодические стимулы усиливают ответ негативных источников, сначала уменьшая позитивность P100m, а затем увеличивая негативность SF (см. рис. 3 (а)). В результате эффект периодичности влияет на компонент SF

начиная с 50 мс после начала подачи звука в правом полушарии и со 100 мс в левом. Гласность непериодических звуков (см. рис. 3 (б)) также усиливает негативный компонент SF в обоих полушариях, начиная приблизительно со 100 мс после момента подачи гласного звука. В сравнении с периодичностью эффект гласности в компоненте SF был более коротким и длился примерно 300–500 мс в зависимости от полушария.

Учитывая высокую скорость кодирования звуков речи в слуховой коре, особый интерес вызывает сравнительно ранний интервал SF, совпадающий с фронтом его нарастания в период времени от 50 до 250 мс после начала звука. Поэтому мы провели дисперсионный анализ нейронных ответов слуховой коры в этом временном диапазоне, при этом зависимой переменной была амплитуда силы тока

Таблица 1. Результаты дисперсионного анализа SF в первые 250 мс после начала подачи стимула. Эффекты гласности, периодичности и их взаимодействия с полушарием и временем нейронного ответа.

Table 1. ANOVA results for the SF in the first 250 ms after stimulus onset: effects of ‘Vowelness’, Periodicity and their interaction with Hemisphere and Time.

	<i>F</i>	<i>Adj.p</i>	<i>G-G epsilon</i>	η_p^2
<i>Периодичность</i>	61.56	<0.0001		0.88
<i>Гласность</i>	114.9	<0.0001		0.93
<i>Периодичность*Гласность</i>	7.95	0.022		0.70
<i>Периодичность*Полушарие</i>	5.98	0.040		0.57
<i>Периодичность*Время</i>	40.33	<0.0001	0.50	1.00
<i>Гласность*Время</i>	42.29	<0.0001	0.52	1.00
<i>Периодичность*Гласность*Полушарие</i>	10.99	0.01		0.83
<i>Периодичность*Гласность*Время</i>	20.46	<0.0001	0.53	1.00
<i>Периодичность*Гласность*Полушарие*Время</i>	10.92	0.00026	0.65	0.99

Примечание: Приведены значимые эффекты факторов повторных измерений Гласность (Глас), Периодичность (Период), Полушарие (Полуш) и Время, а также их взаимодействия. *F* – величина *F*-значения, *adj.p* – вероятность ошибки 1 рода, скорректированная на нарушение сферичности дисперсий по уровням факторов, *G-G epsilon* – поправка Гринхауза–Гейссера, η_p^2 – мера величины соответствующего эффекта.

Note: *F*-values and *adj.p* (probability of error of the 1st type corrected for violation of sphericity – homogeneity of variance at the factor's levels), *G-G epsilon* is the Greenhouse–Geisser estimate of sphericity, η_p^2 is a measure of the value of the corresponding effect size.

источников SF слуховой коры, интегрированная по интервалам времени в 50 мс. Дисперсионный анализ выявил сильные ($\eta_p^2 > 0.8$) и высокозначимые ($p < 0.0001$) эффекты периодичности и гласности звука, а также их значимую зависимость от полушария и времени, прошедшего с момента начала подачи стимула (табл. 1).

Как периодичность, так и гласность звука резко усиливали SF в обоих полушариях на всем временном интервале анализа, причем эффект периодичности, но не гласности, был сильнее в правой слуховой коре, чем в левой (Периодичность*Полушарие $F(1.8) = 5.98$; $adj.p = 0.04$). Значимая зависимость эффекта периодичности от времени объяснялась тем, что он возникал между 50 и 100 мс, затем усиливался к 150 мс и оставался постоянным до 250 мс (для всех парных сравнений скорректированная на число сравнений Tukey HSD значимость $p < 0.001$). В отличие от периодичности, гласность звука начинала значимо влиять на SF слуховой коры только между 100 и 150 мс (Tukey HSD: $p < 0.001$), хотя затем ее эффект был больше, чем эффект периодичности, вплоть до конца интервала анализа. Более поздний и более сильный эффект гласности (по сравнению с эффектом периодичности) подтверждается значимостью тройно-

го взаимодействия Период*Глас*Время ($F(4.32) = 20.46$; $adj.p < 0.0001$; см. также рис. 4). Интересно, что несколько значимых взаимодействий (табл. 1: Периодичность*Гласность; Период*Глас*Полуш; Период*Глас*Полуш*Время) указывают на то, что соединение в звуке гласности и периодичности имеет сильное аддитивное влияние на компонент SF слуховой коры. *Post hoc* анализ сложного четырехфакторного взаимодействия Период*Глас*Полуш*Время ($F(4.32) = 10.42$; $adj.p = 0.00026$) показал, что на нисходящем переднем фронте компонента SF периодичность гласного звука ускоряла дифференциальный ответ на него в правом полушарии (см. рис. 5) и резко усиливала негативность коркового SF в том же полушарии (Период*Глас*Полуш для временного интервала 100–150 мс : $F(1, 8) = 34.972$, $p = 0.00036$).

Таким образом, результаты ANOVA подтвердили и расширили выводы, сделанные по результатам ортогональных контрастов эффектов периодичности и гласности звука на компонент SF слуховой коры, указав на особую роль сочетания спектральной структуры и периодичности в гласных звуках естественной речи.

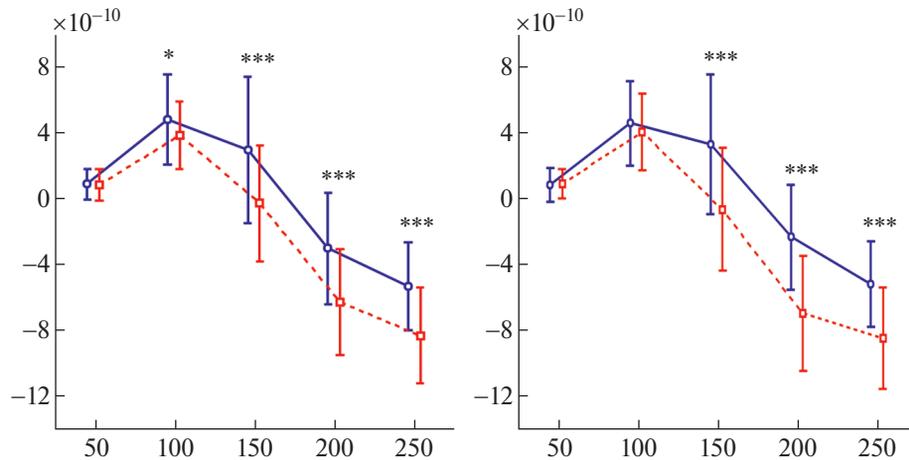


Рис. 4. Различия во временной динамике дифференциальных ответов источников SF в слуховой коре на периодичность и гласность звуков – результаты ANOVA. Слева – контраст “периодические – непериодические”, справа – контраст “речевые (гласные) – неречевые” звуки. Сплошная линия – непериодические (слева) или неречевые (справа) стимулы; прерывистая линия – периодические (слева) или речевые (справа) стимулы. По горизонтальной оси – 50 мс интервалы времени от начала подачи стимула: 50 мс соответствует первому 50 мс интервалу после начала подачи стимула, 250 мс – интервалу от 200 до 250 мс. По вертикальной оси – условные значения (единицы sLORETA) среднего по интервалу значения силы тока корковых источников в максимуме активации. Вертикальными линиями обозначена стандартная ошибка среднего значения. Скорректированные (Tukey HSD) p -значения в парных сравнениях: * – $p < 0.05$; *** – $p < 0.0005$; **** – $p < 0.0001$.

Fig. 4. Stimulus-related difference in temporal dynamics of the SF – ANOVA effects of periodicity and vowelness of the complex sound. Left panel – periodicity of the sound. Right panel – vowelness of the sound. Solid and dashed lines mark non-periodic and periodic stimuli in the left panel and non-speech stimuli and vowels in the right panel. Horizontal axis represents the successive 50 ms time intervals after the stimulus onset: 50 ms corresponds to the first post-onset interval, 250 ms – to the post onset time interval from 200 ms up to 250 ms. Vertical axis – source current density averaged across the 50 ms intervals in arbitrary sLORETA units. Vertical lines designate a standard error of mean. Asterisks denote significant differences (Tukey HSD) for the respective comparisons: * – $p < 0.05$; *** – $p < 0.0005$; **** – $p < 0.0001$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе, используя МЭГ и метод распределенного моделирования активности корковых источников, мы исследовали дифференциальную чувствительность слуховой коры мозга детей к гласным звукам речи и к периодическим неречевым звукам. На основании предыдущих фМРТ-исследований мы предполагали, что слуховая кора должна обладать независимой чувствительностью к обоим свойствам гласных звуков речи – периодичности (регулярной повторяемости сложного спектра сигнала во времени) и гласности (четкой формантной структуре спектра). Для проверки этой гипотезы мы искажали в контрольных стимулах либо периодичность неречевого звука (эффект периодичности), либо формантный состав непериодического, но все еще речевого звука (эффект гласности), либо то и другое вместе в неречевых непериодических звуках и отслеживали влияние этих манипуляций на ней-

ронный ответ слуховой коры левого и правого полушарий мозга. Вторым методологической особенностью нашего исследования был анализ особой формы суммарного нейронного ответа слуховой коры, так называемого устойчивого магнитного поля (SF), отражающего постепенное нарастание общего деполяризационного сдвига дендритных потенциалов больших групп нейронов под влиянием длительного звукового сигнала (Steinmann, Gutschalk, 2011).

В подтверждение исходной гипотезы мы обнаружили избирательную чувствительность корковых источников SF к гласности и периодичности звука. В соответствии с данными фМРТ (Patterson et al., 2002; Pernet et al., 2015) локализация корковых источников обоих дифференциальных ответов была сдвинута к латеральной поверхности верхневисочной извилины, по сравнению с более медиальным их расположением для “испорченных” непериодических негласных звуков.

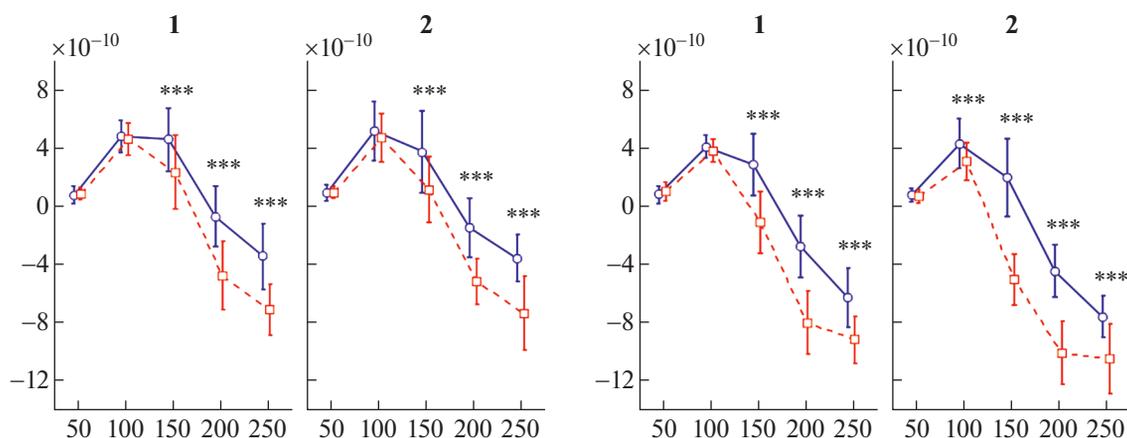


Рис. 5. Полушарная асимметрия различий во временной динамике дифференциальных ответов источников SF слуховой коры на гласность звука в зависимости от его периодичности — результаты ANOVA. Левая сторона — контраст “речевые — неречевые” для непериодических стимулов в левом (1) и правом (2) полушариях; правая сторона — тот же контраст для периодических стимулов. Сплошные линии — неречевые звуки, прерывистые линии — речевые. Остальные обозначения как на рис. 4. Post-hoc сравнения (Tukey HSD test) показали, что в правом полушарии различия между гласными и неречевыми звуками возникают раньше и проявляются сильнее, если оба типа звуков — периодические.

Fig. 5. Hemispheric differences in the cumulative effect of periodicity and vowelness on the SF temporal dynamics — ANOVA results. Left-side panels — contrast vowels/nonvowels for nonperiodic stimuli. Right-side panels — the same contrast for periodic stimuli. In each panel: 1 — left hemisphere, 2 — right hemisphere. Solid and dashed lines designate non-vowels and vowels respectively. All other designation as in Fig. 4. Post-hoc comparisons (Tukey HSD test) show that the SF response in the right hemisphere appears faster and has a greater strength for the periodic vowels than for any other type of presented sounds.

Принципиально новым результатом работы был факт чрезвычайно раннего (через 50–100 мс после начала подачи звука) возникновения дифференциальных нейронных ответов SF на переднем фронте волны устойчивой негативности (рис. 3), причем ответ на периодичность звука опережал ответ на гласность. Еще одно различие между ответами проявилось в межполушарной асимметрии: ответ на периодичность был латерализован к правому полушарию (где он возникал раньше и был сильнее, чем в левом), тогда как ответ на гласность и по латентности, и по величине был одинаков в обоих полушариях. Более того, оказалось, что комбинация периодичности и гласности в звуках естественной речи способствует особенно быстрому развитию дифференциального ответа на “естественные гласные” в слуховой коре правого полушария. Нужно подчеркнуть, что при малом объеме выборки здоровых детей (9 испытуемых) мы выявили сильные статистически значимые эффекты влияния периодичности и гласности на силу и динамику компонента SF (табл. 1). Можно предположить, что в основе ранней избирательной чувствительности компонента SF к этим чертам звуковых сиг-

налов лежат автоматические процессы их кодирования в специализированных зонах слуховой коры мозга, характерные для всех типично развивающихся детей.

При интерпретации модуляций компонента SF мы опирались на гипотезу о нейронных механизмах SF, связывающую источники его генерации с активностью несинхронизированных нейронных популяций в зонах слуховой коры, декодирующих периодичность или гласность звука и расположенных у человека на медиальной и латеральной поверхности верхневисочной извилины (Bendor, Wang, 2006; Steinmann, Gutschalk, 2011). Наиболее убедительные свидетельства в ее пользу относятся к кодированию периодичности. Декодирование высоты основного тона периодических слуховых сигналов происходит за счет нарастающей частоты разрядов нейронных популяций в так называемом “центре обработки периодичности” (pitch processing center). Он находится в антеролатеральной части извилины Гершля, наружно по отношению к более медиально расположенной первичной слуховой коре A1 (Bendor, Wang, 2006). Нейронные исследования рострального поля ядра слуховой коры обезьян —

гомолога антеролатеральной области у человека — показали, что чем выше частота основного тона в спектре периодического сигнала, тем выше частота разрядов нейронов в центре обработки высоты сложного звука (Bendor, Wang, 2008). Более того, часть нейронов этой зоны имеют сложные рецептивные поля, отвечающие на гармонические колебания частоты основного тона в спектре сложного сигнала, но не в чистом тоне. В суммарной нейронной активности, регистрируемой методами МЭГ и ЭЭГ, устойчивый сдвиг возбудимости нейронных популяций проявляется в величине суммарного “негативного” тока источников SF, который, как и частота нейронных разрядов в центре обработки периодичности, усиливается при увеличении частоты основного тона (Steinmann, Gutschalk, 2011). Считают, что на этом уровне обработки происходит реконструкция временной динамики спектра звука, интегрирующая информацию о возбуждении отдельных частотных каналов, приходящую из первичной слуховой коры (Bendor, Wang, 2006). Компонент SF, вызванный звуками голоса, также может отражать несинхронизированную активность нейронных популяций в “височных областях обработки голоса” (temporal voice areas, TVA; Pernet et al., 2015), избирательно чувствительных к соответствию общей структуры формант гласным звукам речи. Эти зоны расположены вдоль медиолатеральной поверхности верхневисочной извилины, в том числе в задней ее части. Согласно данным фМРТ, “зоны голоса” сильнее активируются звуками голоса, чем средовыми звуками или другими акустическими контрольными стимулами, но мало чувствительны к надсегментарным аспектам фонетики речи, таким как слоговая структура, ритм и т.д. Результаты фМРТ указывают на билатеральное расположение “зон голоса” без какого-либо преимущества одного из полушарий в силе дифференциального ответа на гласные звуки речи (Pernet et al., 2015).

Таким образом, полученные нами данные, в целом, согласуются с данными литературы о кортикальной топографии и полушарной асимметрии “зон голоса” и “зон высоты основного тона” в мозге взрослого человека. Латеральное смещение корковых источников SF, вызванной и периодическими, и гласными звуками, вторит данным МЭГ и фМРТ (Pernet et al., 2015; Ritter et al., 2005) о расположении центров обработки периодичности

и одного из центров гласности на стыке извилины Гершля с областью латерального височного пояса. Полагают, что обе корковых области обеспечивают вход в вентральный поток обработки слуховой информации в коре, вовлеченный в дальнейшую интеграцию акустической информации на надсегментарном уровне и ее мультимодальную репрезентацию (в том числе семантические ассоциации) (Ries et al., 2019). Тенденция к более каудальной локализации корковых источников SF на периодические гласные звуки в сравнении со звуковыми стимулами остальных типов (рис. 2) подтверждается данными Паттерсона и соавторов, полученными при анализе SF у взрослых людей (Patterson et al., 2016). Кроме того, эта тенденция соответствует сведениям о расположении основного “центра гласности” в средне-задней части верхневисочной извилины (для обзора см. DeWitt, Rauschecker, 2012). и “центра периодичности” в средне-передней области той же извилины (Griffiths, 2003). Различие в полушарной асимметрии ответа SF на периодичность и гласность звуков также хорошо укладывается в известные представления. Выраженная правосторонняя асимметрия в чувствительности компонента SF к периодичности речевых и неречевых звуков (рис. 3, 5) воспроизводит данные МЭГ (Ross и др., 2005) у взрослых людей. Интерпретируют такие данные обычно как результат преимущества правого полушария в обработке низкочастотной составляющей спектра гармонического звука, которое служит основой для латерализации восприятия музыки и эмоциональной интонации речи. С другой стороны, отсутствие такого правополушарного доминирования в силе и скорости ответа SF на звук голоса у детей (рис. 3) подтверждает аналогичные данные SF, полученные у взрослых людей (Fan и др., 2017), а также результаты многочисленных других нейрофизиологических (см. мета-обзор Manca, Grimaldi, 2016) и фМРТ-работ (Pernet et al., 2015), указывающие на билатеральную активацию центров гласности в ответ на соответствующие стимулы. Возможное объяснение этого факта — равноценное, хотя и взаимодополнительное участие обоих полушарий в детекции формантной структуры акустического сигнала и определение его соответствия одному из эталонов нейронных репрезентаций гласных звуков в “центрах голоса”.

В отличие от компонента SF, обнаруживаемого в данных МЭГ, BOLD-сигнал фМРТ (в

силу известной особенности метода) не проясняет, с какой скоростью сравнительно низкоуровневые специализированные зоны слуховой коры обрабатывают информацию о периодичности и гласности звуков речи. Наиболее интересной и новой находкой нашей работы стали данные о различиях в скорости работы специализированных областей слуховой коры, выделяющих эти перцептивно значимые признаки акустического сигнала.

Значимый дифференциальный ответ SF на периодичность неречевого звука возникал в правом полушарии уже через 50 мс после начала его подачи и достигал пика в интервале 100–150 мс (рис. 3, 5). К сожалению, оценки связи латентности и временной динамики раннего ответа SF у взрослых людей с периодичностью и гласностью звука в литературе отсутствуют (см., например, Gutschalk et al., 2004). Однако наши результаты созвучны немногочисленным данным МЭГ взрослых людей, полученным в парадигме POR (pitch onset response), в рамках которой исследуется ответ мозга на возникновение периодичности в непрерывном шумовом сигнале при появлении фрагментов регулярно модулируемого шума (regular interval noise). Риттер и соавт. (Ritter et al., 2005) исследовали возможности мозга дискриминировать частоту основного тона при ее изменении в регулярно модулируемом шуме. Они показали, что, при условии отчетливого восприятия испытуемыми основного тона в акустическом сигнале, пиковая латентность дифференциального ответа “негативных” корковых источников сигнала МЭГ составляет в среднем около 100 мс и варьирует от 50 до 140 мс в зависимости от частоты модулирующей шума (см. рис. 7 в Ritter et al., 2005). Более того, латентность POR при смене высоты тона была обратно пропорциональна высоте тона в “новом” стимуле и высоко коррелировала с субъективным восприятием испытуемыми относительной высоты тона. Таким образом, оценки латентности реакции мозга на периодичность неречевого сигнала, полученные в двух исследованиях с использованием МЭГ, удивительно совпадают, несмотря на различия в возрасте испытуемых, дизайне эксперимента, методах моделирования корковых источников и т.д. Судя по исследованию Риттера и соавторов, мозг не только распознает периодичность спектрально сложного сигнала через 50–100 мс после возникновения, но и декодирует высоту его основного тона.

В сравнении с периодичностью дифференциальный ответ SF слуховой коры обоих полушарий на речевую природу звука имел более длительную латентность, начинаясь со 100 мс после момента начала подачи стимула, но уже через 40–50 мс достигал максимума и угасал (рис. 3). Временная задержка в возникновении дифференциального ответа SF на гласность звука по сравнению с периодичностью (средняя латентность около 50 мс для периодических неречевых стимулов и 110 мс для непериодических гласных) позволяет предположить, что распознавание мозгом идентичности гласных звуков требует более длинного окна временной интеграции, чем кодирование частоты основного тона акустических сигналов. Косвенным свидетельством тому являются также психофизические данные о влиянии укорочения/удлинения звучания гласных на надежность их распознавания в речевом потоке (Ferguson, Kewley-Port, 2007; Hillenbrand et al., 2000). Длительность гласных звуков в речи варьирует от 70 до 250 мс, в зависимости от собственно фонетических свойств определенной гласной, ударности, коартикуляционных изменений и многих других факторов (см. мета-анализ Hillenbrand et al., 2000). Несмотря на значительные вариации, укорочение средней длительности гласных до 100 мс снижает их распознаваемость в слогах типа “согласная – гласная – согласная” (Stevens, 1959), причем необычное укорочение гласных в таких слогах влияет на восприятие больше, чем их необычное удлинение (Hillenbrand et al., 2000). Интересно, что удлинение звучания гласных в среднем в 1.3–2 раза улучшает распознаваемость речи в целом и является существенной особенностью так называемой “ясной” речи, употребляемой, например, в разговоре с иностранцами (Behrman et al., 2019). Таким образом, исследования восприятия показывают, что декодирование гласного звука в слуховой коре занимает в среднем не менее 100 мс, причем некоторое удлинение времени, отведенного мозгу на анализ идентичности гласных, улучшает восприятие речевого потока. Хронометраж распознавания гласных в речевом потоке полностью согласуется с нашими данными о появлении дифференциального нейронного ответа на гласность примерно через 110 мс после начала предъявления звука и достижения им максимума еще спустя 40–50 мс. Различия в скорости ответов SF на гласность и периодичность звука указывают

на то, что обработка гласности звука происходит на более высоком уровне слухового вентрального потока, который, предположительно, интегрирует информацию о частоте основного тона гласного звука с его формантным составом. Об этом также свидетельствует аддитивность влияния периодичности и гласности на динамику развития и силу дифференциального ответа SF (рис. 5). Сочетание двух характеристик, максимально приближающее звук к гласному звуку естественной речи, резко усиливало ответ SF, генерируемый “зонами гласности” правого полушария через 100–150 мс после начала предъявления. Такое усиление подтверждает, что на этом, более позднем этапе обработки “зоны гласности” в слуховой коре получают восходящий сигнал о периодичности и высоте основного тона гласного звука. Предполагают, что более низкоуровневая информация о частоте основного тона используется обоими полушариями мозга для нормализации гласной при анализе формантного состава, чтобы отделить перцептивно значимую информацию о соотношении частот формант от изменчивости их абсолютных значений (Andermann et al., 2017; Patterson, Irino, 2014). Латерализация аддитивного эффекта к правому полушарию может быть функционально релевантна его роли в определении половой принадлежности, гендера или даже эмоционального состояния говорящего, которое в значительной степени основывается на частоте основного тона (Belin et al., 2004).

В целом паттерн локализации источников и временные параметры дифференциальных ответов слуховой коры на гласность и периодичность в нашем исследовании согласуются с теоретическими представлениями о том, что “зоны гласности звука” в височной коре являются наиболее ранним уровнем в иерархии обработки речевой информации, на котором обработка собственно акустических свойств стимула трансформируется в декодирование звуков речи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание пространственной локализации и временных свойств суммарного устойчивого поля нейронов слуховой коры указывает на высокую чувствительность относительно ранних ответов слуховой коры в интервале 50–150 мс после начала подачи стимула как к периодичности, так и к речевой

природе звука при независимой настройке нейронных сетей обоих полушарий мозга на каждый из этих признаков гласных звуков речи. Латентность дифференциального нейронного ответа на речевую природу звука существенно задержана, по сравнению с ответом на его периодичность, при этом сочетание обоих признаков в гласном звуке естественной речи усиливает и ускоряет нейронный ответ. Полученные результаты соответствуют современным теоретическим моделям формирования нейронных репрезентаций периодических и гласных звуков в слуховой коре мозга человека. Высокая надежность закономерностей, выявленных у типично развивающихся детей, позволяет надеяться, что разрабатываемый подход позволит оценить специфику и роль возможных нарушений обработки низкоуровневых свойств речевых звуков в трудностях восприятия речи у детей с первичными расстройствами развития.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andermann M., Patterson R.D., Vogt C., Winterstetter L., Rupp A. Neuromagnetic correlates of voice pitch, vowel type, and speaker size in auditory cortex. *NeuroImage*. 2017. 158: 79–89.
- Behrman A., Ferguson S.H., Akhund A., Moeyaert M. The Effect of Clear Speech on Temporal Metrics of Rhythm in Spanish-Accented Speakers of English. *Language and speech*. 2019. 62 (1): 5–29.
- Belin P., Fecteau S., Bedard C. Thinking the voice: neural correlates of voice perception. *Trends in cognitive sciences*. 2004. 8 (3): 129–135.
- Bendor D., Wang X. Cortical representations of pitch in monkeys and humans. *Current opinion in neurobiology*. 2006. 16 (4): 391–399.
- Bendor D., Wang X. Neural response properties of primary, rostral, and rostrotemporal core fields in the auditory cortex of marmoset monkeys. *Journal of neurophysiology*. 2008. 100 (2): 888–906.
- Dale A.M., Fischl B., Sereno M.I. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*. 1999. 9 (2): 179–194.
- Destrieux C., Fischl B., Dale A., Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*. 2010. 53 (1): 1–15.
- DeWitt I., Rauschecker J.P. Phoneme and word recognition in the auditory ventral stream. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. 109 (8): E505–514.
- Edgar J.C., Fisk Iv C.L., Berman J.I., Chudnovskaya D., Liu S., Pandey J., Herrington J.D., Port R.G., Schultz R.T., Roberts T.P. Auditory encoding abnormalities in children with autism spectrum dis-

- order suggest delayed development of auditory cortex. *Molecular autism*. 2015. 6: 69.
- Fan C.S., Zhu X., Dosch H.G., von Stutterheim C., Rupp A. Language related differences of the sustained response evoked by natural speech sounds. *PLoS one*. 2017. 12 (7): e0180441.
- Ferguson S.H., Kewley-Port D. Talker differences in clear and conversational speech: acoustic characteristics of vowels. *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR*. 2007. 50 (5): 1241–1255.
- Fitch W.T. The evolution of speech: a comparative review. *Trends in cognitive sciences*. 2000. 4 (7): 258–267.
- Fischl B., Sereno M.I., Dale A.M. Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 1999. 9(2): 195–207.
- Griffiths T.D. Functional imaging of pitch analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003. 999: 40–49.
- Gutschalk A., Patterson R.D., Scherg M., Uppenkamp S., Rupp A. Temporal dynamics of pitch in human auditory cortex. *NeuroImage*. 2004. 22 (2): 755–766.
- Gutschalk A., Uppenkamp S. Sustained responses for pitch and vowels map to similar sites in human auditory cortex. *NeuroImage*. 2011. 56(3): 1578–1587.
- Hillenbrand J.M., Clark M.J., Houde R.A. Some effects of duration on vowel recognition. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2000. 108 (6): 3013–3022.
- Kaufman A. KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children, 2nd Edn. AGS Pub. Circle Pines, MN; 2004.
- Manca A.D., Grimaldi M. Vowels and Consonants in the Brain: Evidence from Magnetoencephalographic Studies on the N1m in Normal-Hearing Listeners. *Frontiers in psychology*. 2016. 7: 1413.
- Maurer D., Werker J.F. Perceptual narrowing during infancy: a comparison of language and faces. *Developmental psychobiology*. 2014. 56 (2): 154–178.
- Narayan C.R. An acoustic perspective on 45 years of infant speech perception, Part 1: Consonants. *Language and Linguistics Compass*. 2019. 13 (10): e12352.
- Orekhova E.V., Butorina A.V., Tsetlin M.M., Novikova S.I., Sokolov P.A., Elam M., Stroganova T.A. Auditory magnetic response to clicks in children and adults: its components, hemispheric lateralization and repetition suppression effect. *Brain topography*. 2013. 26 (3): 410–427.
- Pascual-Marqui R.D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2002. 24 Suppl D: 5–12.
- Patterson R., Andermann M., Uppenkamp S., Rupp A. Neuromagnetic correlates of the vocal characteristics of vowels in auditory cortex. *Proceedings of Meetings on Acoustics*. 2016. 25: 050002.
- Patterson R., Irino T. Size Matters in Hearing: How the Auditory System Normalizes the Sounds of Speech and Music for Source Size. *Perspectives on Auditory Research*. Ed. Popper A., Fay R. NY: Springer, 2014. 417–440 pp.
- Patterson R.D., Uppenkamp S., Johnsrude I.S., Griffiths T.D. The processing of temporal pitch and melody information in auditory cortex. *Neuron*. 2002. 36 (4): 767–776.
- Pernet C.R., McAleer P., Latinus M., Gorgolewski K.J., Charest I., Bestelmeyer P.E., Watson R.H., Fleming D., Crabbe F., Valdes-Sosa M., Belin P. The human voice areas: Spatial organization and inter-individual variability in temporal and extra-temporal cortices. *NeuroImage*. 2015. 119: 164–174.
- Ries S.K., Piai V., Perry D., Griffin S., Jordan K., Henry R., Knight R.T., Berger M.S. Roles of ventral versus dorsal pathways in language production: An awake language mapping study. *Brain and language*. 2019. 191: 17–27.
- Ritter S., Gunter Dosch H., Specht H.J., Rupp A. Neuromagnetic responses reflect the temporal pitch change of regular interval sounds. *NeuroImage*. 2005. 27 (3): 533–543.
- Ross B., Herdman A.T., Pantev C. Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses. *Cerebral cortex*. 2005. 15 (12): 2029–2039.
- Schelinski S., von Kriegstein K. Brief Report: Speech-in-Noise Recognition and the Relation to Vocal Pitch Perception in Adults with Autism Spectrum Disorder and Typical Development. *Journal of autism and developmental disorders*. 2020. 50 (1): 356–363.
- Steinmann I., Gutschalk A. Potential fMRI correlates of 40-Hz phase locking in primary auditory cortex, thalamus and midbrain. *NeuroImage*. 2011. 54 (1): 495–504.
- Stevens K. The role of duration in vowel identification. *Quarterly Progress Report*. 1959. 52.
- Strange W., Shafer V. 6. Speech perception in second language learners: The re-education of selective perception. 2008. pp. 153–191.
- Tadel F., Baillet S., Mosher J.C., Pantazis D., Leahy R.M. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*. 2011. 2011: 879716.
- Uppenkamp S., Johnsrude I.S., Norris D., Marslen-Wilson W., Patterson R.D. Locating the initial stages of speech-sound processing in human temporal cortex. *NeuroImage*. 2006. 31 (3): 1284–1296.

THE EFFECT OF PERIODICITY AND “VOWELNESS” OF A SOUND ON CORTICAL AUDITORY RESPONSES IN CHILDREN

T. A. Stroganov^a, K. S. Komarov^a, D. E. Goiaeva^a, T. S. Obukhova^a, T. M. Ovsianikova^a,
A. O. Prokofyev^a, and E. V. Orekhova^{a,b,#}

^a Center for Neurocognitive Research (MEG-Center) Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia

^b MedTech West and the Institute of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska Academy, the University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

[#] e-mail: orekhova.elena.v@gmail.com

The neural basis of speech decoding is of both fundamental and practical interest for many areas of neuroscience. The discovery of highly specialized areas of the temporal cortex, which perform acoustic analysis of vowels and the pitch of spectrally complex periodic sounds, opens the way for new directions in research on speech signal processing in healthy and diseased brain. Here, we sought to dissect the effects of periodicity and “vowelness” of a sound on the neural response of the auditory cortex in typically developing children aged 7–12 years. We hypothesized that although both of these properties are pertinent to speech vowels, their processing occurs at different levels of cortical ventral auditory stream. To test this hypothesis, we constructed a set of acoustic stimuli, manipulating their periodicity and ‘vowelness’ separately, and used magnetoencephalography in combination with individual brain models to assess the cortical topography and temporal dynamic of cortical sources, which respond selectively to either sounds’ periodicity or to their ‘vowelness’. We found that the early auditory responses (50–150 ms) were highly sensitive to both periodicity and ‘vowelness’ of a sound, although they were separable from each other in terms of response timing, source localization and hemispheric asymmetry. Our findings suggest that the separate neural networks are independently tuned for each of these properties of the speech sound, and that transformation of the respective acoustic properties into a speech feature take place at these earliest stages in the speech processing hierarchy. Our results may help to evaluate the role of specific neural deficits in the processing of low-level properties of speech sounds in language disorders.

Keywords: MEG, auditory evoked responses, sustained field, periodicity and vowelless of sounds, children

ИНФОРМАЦИЯ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

“Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова” публикует экспериментальные, теоретические и обзорные статьи по нейрофизиологии и патофизиологии высшей нервной деятельности человека и животных на русском и английском языках, ранее нигде не опубликованные.

В рубрике журнала “Краткие сообщения” публикуются короткие (*до 10 страниц, включая список литературы и рисунки*) статьи *приоритетного характера*; после положительной оценки двумя рецензентами и утверждения главным редактором и редколлегией журнала эти статьи будут иметь преимущество по срокам опубликования.

В журнале имеются разделы: краткие сообщения; обзоры, теоретические и дискуссионные статьи; физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека; физиологические механизмы поведения животных (восприятие внешних стимулов, двигательная активность, обучение и память); экспериментальная патология высшей нервной деятельности; нейробиофотоника и нейрогенетика; клеточная нейрофизиология; нейрофилософия; методика.

По решению редколлегии журнала статьи, не имеющие цитирования (из истории науки; хроника; рецензии; информация), размещаются только на сайте журнала.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

Статьи принимаются в редакции журнала: 117485 Москва, ул. Бутлерова 5а, комн. 320, тел. (495)334-84-19, e-mail: zhvnd@yahoo.com, zhvndpavlov@gmail.com

При первичном представлении рукописи следует предоставить бумажный вариант (2 экземпляра текста статьи и иллюстраций), электронную версию на любом носителе (см. раздел “Электронная версия”), направление от института и заключение экспертной комиссии, договор о передаче авторского права (<http://www.sciencejournals.ru/journal/jourvnd/>) (также можно присылать в электронном виде с обязательной электронной подписью, можно сканировать документ). Первый экзем-

пляр рукописи должен быть завизирован руководителем лаборатории, отдела или кафедры учреждения, в котором была выполнена работа.

Отклоненные статьи авторам не возвращаются.

Авторы могут назвать четырех потенциальных рецензентов статьи (ФИО, место работы, контактный телефон и e-mail). Редакция оставляет за собой право обратиться к указанным или иным рецензентам.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСЕЙ

1. Объем рукописей

◦ **Краткие сообщения** — не должны превышать 10 страниц, включая рисунки или таблицы (не больше трех), резюме на русском и английском языках и список литературы.

◦ **Экспериментальные работы** — до 30 страниц текста, включая резюме на русском и английском языках, список литературы, а также до 6 рисунков или таблиц.

◦ **Обзорные и теоретические статьи** — до 60 страниц текста включая резюме на русском и английском языках, список литературы, 3 рисунка и таблицы.

2. Текст

Текст печатается *через полтора интервала; верхнее, нижнее и левое поля должны быть не менее 2.5 см; правое поле текста можно не выравнивать. Шрифт Times New Roman 14*, нумерация страниц дается вверху, в центре. Начало статьи оформляется по образцу: УДК в левом верхнем углу страницы, название статьи, авторы (инициалы перед фамилией), полное название учреждений, в которых выполнялась работа, адрес электронной почты, дата поступления и дата принятия в печать (приводится после окончательного принятия статьи). Например:

УДК 612.821.6

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

© 2021 г. А. А. Иванов, А. Б. Петров

Кафедра физиологии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, e-mail.....

Поступила в редакцию (дата)

После доработки (дата)

Принята в печать (дата)

Далее следует **краткая аннотация** (не более 1/2 страницы) и ключевые слова (не более 10). Аннотация и ключевые слова на **английском языке** ставятся в конце текста, после списка литературы. *Не рекомендуется вводить в аннотацию нестандартные аббревиатуры и ссылки на литературу.*

В начале статьи следует привести обоснование и **четко сформулировать задачу работы**, затем выделить разделы: **методика** (где следует указать, кто и руководствуясь какими правилами утвердил протоколы работы с животными, наличие оснований для работы на человеке), **результаты исследований, обсуждение результатов и заключение** или **выводы**.

В статьях, публикуемых ЖВНД, обязательна **статистическая обработка** полученных результатов. В разделе МЕТОДИКА должно присутствовать описание статистических методов, а также должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

Если работа поддержана грантами, после заключения следует привести расшифрованное название фонда и № проекта.

3. Список литературы

Список литературы должен *начинаться с новой страницы* и включать *только опубликованные работы*, процитированные в тексте. Ссылки на работы в тексте в соответствии со списком, начиная с 2021 года, даются в круглых скобках (Фамилия, год). Например, (Иванов, 1987), (Иванов, Петров, 1993), три и более трех авторов (Иванов и др., 1995), (Roger et al., 1985).

В список литературы следует включать работы в алфавитном порядке, сначала на русском языке, затем на иностранных. Следует привести фамилии *всех авторов*, название статьи, название журнала, год, том, первую и последнюю страницы; или название книги, город, издательство, год, число страниц.

Список идет без нумерации. Фамилия первого автора должна быть расположена слева без отступа, а вторые и следующие строки вы-

ровнены по первой букве фамилии первого автора.

Например:

Иванов И.М., Петров П.П. Векторное кодирование и нейронные карты. Журн. высш. нерв. деят. 1993. 43 (5): 102–110.

Симонов П.В. Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987. 269 с.

Olds J. Mechanisms of instrumental conditioning. EEG a. Clin. Neurophysiol. 1963. 24: 219–225.

Roger D. Operant control of evoked potentials. Self-regulation of the Brain and Behavior. Ed. Elbert T.H. Berlin: Springer-Verlag, 1984. 180–195 pp.

Если статья была опубликована в нашем журнале, а затем переведена и опубликована в “Neuroscience and Behavioral Physiology”, цитировать ее следует по первой публикации в “Журнале высшей нервной деятельности”.

Цитировать Журнал высшей нервной деятельности в статьях на английском языке нужно следующим образом:

Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. 2000. V. 50. № 3. P. 25–30.

Важные требования

1) не менее 50% цитируемой в статье литературы должно быть новой, то есть опубликованной за 5 последние лет (за исключением особых случаев, согласованных с редакцией);

2) самоцитирование (ссылки на работы авторов и соавторов статьи) не должно превышать 15%.

Таблицы

Таблицы даются *каждая на отдельном листе*. Заголовок таблицы дается на русском и английском языках.

Иллюстрации

Рисунки даются *на отдельных листах*. В тексте статьи, на полях должно быть указано, где именно следует поместить рисунок. На рисунках размер букв и цифр должен быть не меньше 3 мм, шрифт Arial. Подписи (максимально краткие) даются на русском и английском языках на отдельных листах.

Если рисунок был опубликован ранее, необходимо *письменное разрешение от владельца права на его публикацию*.

Электронная версия

При первичном представлении статьи электронная версия может быть представлена на любом электронном носителе или прислана по электронной почте (zhvnd@yahoo.com, zhvndpavlov@gmail.com).

Окончательная версия принятой в печать работы должна быть подана на любом электронном носителе (CD, DVD, USB, flash card, формат rtf, Word, IBM) или прислана по электронной почте одновременно с идентичной бумажной копией (1 экз. текста и рисунков). В состав электронной версии должны входить:

° файл, содержащий текст статьи (в формате Microsoft Word for Windows, шрифт *Times New Roman*, размер шрифта – 14;

° файл(ы), содержащие иллюстрации *в одном из следующих форматов*: MS Excel, MS Word, PowerPoint, jpg, tif, bmp.

В случае необходимости внести изменения в статью в соответствии с замечаниями рецензентов и требованиями редакции автор должен вернуть статью *в течение двух месяцев*, иначе статья считается поступившей вновь.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.