

ISSN 0044-4677

Том 73, Номер 3

Май - Июнь 2023



ЖУРНАЛ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

имени И.П. Павлова



www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 73, номер 3, 2023

Обзоры и теоретические статьи

Выявление феномена “скрытого сознания” у пациентов с хроническими нарушениями сознания: обзор данных фМРТ с парадигмами

*А. Н. Черкасова, К. А. Яцко, М. С. Ковязина, Н. А. Варако, Е. И. Кремнева,
Ю. В. Рябинкина, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов* 291

Дорзальное ядро наружного коленчатого тела: анатомия, гистология, онтогенез

А. А. Михалкин, Н. С. Меркулева 311

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Влияние зрительного предъявления движений пальцев руки на моторный ответ, вызванный транскраниальной магнитной стимуляцией. Эффект, связанный с возможной реакцией системы зеркальных нейронов

К. Ньето-Доваль, А. А. Рагимова, М. Феурра 334

Незамеченные, но не забытые: ЭЭГ-корреляты прайминг-эффектов двойственных изображений

М. Г. Филиппова, Р. В. Чернов, И. А. Горбунов 348

Особенности баланса сетей покоя после переезда в условия Севера

*А. В. Бочаров, А. Н. Савостьянов, С. С. Таможников, А. Г. Карпова, А. Е. Сапрыгин,
Н. С. Милахина, Е. А. Заварзин, П. Д. Рудыч, Е. А. Меркулова, Г. Г. Князев* 357

Нейровизуализационные (фМРТ покоя) и нейропсихологические особенности “неманифестировавших” пациентов из группы клинически высокого риска шизофрении

*И. С. Лебедева, Я. Р. Паникратова, Е. Г. Абдуллина, В. В. Мигалина,
Д. В. Тихонов, М. А. Омельченко, В. Г. Каледя* 369

Реактивность сенсомоторных ритмов ЭЭГ у детей 4–7 лет в ситуациях помогающего поведения

А. И. Кайда, А. А. Михайлова, А. А. Португальская, В. Б. Павленко 384

Фоновая ЭЭГ-активность опосредует ассоциации между BDNF-VAL66MET-полиморфизмом и памятью при старении

Н. В. Вольф, Е. Ю. Приводнова 398

Features of oculomotor reactions in highly anxious volunteers with different level of impulsivity in solving different types of the anti-saccade task

G. M. Khayrullina, E. A. Panfilova, O. V. Martynova 411

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

Половые и линейные различия у мышей DISC1-L100P И C57BL/6 в угашении условной реакции пассивного избегания

Н. Д. Чижова, К. В. Смирнова, Н. И. Дубровина, Т. В. Липина, Т. Г. Амтиславская 425

Contents

Vol. 73, No. 3, 2023

Reviews and theoretical articles

- Detecting phenomenon of “covert cognition” in patients with chronic disorders of consciousness: a review of fMRI data with paradigms
A. N. Cherkasova, K. A. Yatsko, M. S. Kovyazina, N. A. Varako, E. I. Kremneva, Y. V. Ryabinkina, N. A. Suponeva, M. A. Piradov 291
- The dorsal lateral geniculate nucleus: anatomy, histology, ontogenesis
A. A. Mikhalkin, N. S. Merkulyeva 311
-

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

- Time course and visual presentation effects on the motor mirror neuron system induced by transcranial magnetic stimulation
K. Nietto-Doval, A.A. Ragimova, M. Feurra 334
- Unnoticed but not forgotten: EEG-correlates of ambiguous figures priming effects
M. G. Filippova, R. V. Chernov, I. A. Gorbunov 348
- Balance of resting state networks after migration to the North region
A. V. Bocharov, A. N. Savostyanov, S. S. Tamozhnikov, A. G. Karpova, A. E. Saprigyn, N. S. Milakhina, E. A. Zavarzin, P. D. Rudich, E. A. Merkulova, G. G. Knyazev 357
- Neuroimaging (resting-state fMRI) and neuropsychological characteristics of non-converters with clinical high risk for psychosis
I. S. Lebedeva, Y. R. Panikratova, E. G. Abdullina, V. V. Migalina, D. V. Tikhonov, M. A. Omelchenko, V. G. Kaleda 369
- Reactivity of the EEG sensorimotor rhythms in children 4–7 years old in situations of helping behavior
A. I. Kaida, A. A. Mikhailova, A. A. Portugalskaya, V. B. Pavlenko 384
- Background EEG activity mediates associations between BDNF-VAL66MET polymorphism and memory during aging
N. V. Volf, E. Yu. Privodnova 398
- Features of oculomotor reactions in highly anxious volunteers with different level of impulsivity in solving different types of the anti-saccade task
G. M. Khayrullina, E. A. Panfilova, and O. V. Martynova 411
-

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

- Sex and strain differences between DISC1-L100P and C57BL/6 mice in passive avoidance conditioning definition
N. D. Chizhova, K. V. Smirnova, N. I. Dubrovina, T. V. Lipina, T. G. Amstislavskaya 425
-
-

УДК 159.91+612.821+616.831-009.83

ВЫЯВЛЕНИЕ ФЕНОМЕНА “СКРЫТОГО СОЗНАНИЯ” У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЗНАНИЯ: ОБЗОР ДАННЫХ фМРТ С ПАРАДИГМАМИ

© 2023 г. А. Н. Черкасова^{1, 2, *}, К. А. Яцко^{2, 3}, М. С. Ковязина^{1, 2, 4}, Н. А. Варако^{1, 2, 4},
Е. И. Кремнева², Ю. В. Рябинкина², Н. А. Супонева², М. А. Пирадов²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет психологии, Москва, Россия

²ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

⁴ФГБНУ “Психологический институт РАО”, Москва, Россия

*e-mail: cherka.sova@mail.ru

Поступила в редакцию 03.08.2022 г.

После доработки 21.11.2022 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

В последние десятилетия диагностика проявлений сознательной деятельности у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) существенно расширилась за счет использования инструментальных методов. С их помощью был описан феномен “скрытого сознания”. В данном обзоре освещены исследования по выявлению “скрытого сознания” у пациентов с ХНС с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии. Проанализировано и систематизировано большинство вариантов пассивных и активных парадигм, применяющихся для этой цели. Отдельное внимание уделено комплексному подходу с сочетанием различных парадигм и методов исследования. Подчеркивается значимость выявления феномена “скрытого сознания” для нейрореабилитации пациентов с ХНС.

Ключевые слова: сознание, хронические нарушения сознания, вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания, “скрытое сознание”, когнитивно-моторное разобщение, функциональная магнитно-резонансная томография

DOI: 10.31857/S0044467723030048, EDN: TSVOZE

ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики хронических нарушений сознания (ХНС) является актуальной, особенно в связи возрастанием количества пациентов данной группы в последние десятилетия. К ХНС относят вегетативное состояние/синдром ареактивного бодрствования (ВС/САБ) и состояние минимального сознания “минус” и “плюс” (СМС– и СМС+) (Jennett, Plum, 1972; Giacino et al., 2002; Laureys, 2010; Bruno et al., 2011; Пирадов и др., 2020). Клиническая оценка в сочетании с применением специализированных шкал является “золотым стандартом” диагностики. Однако показано, что вероятность выявления неверной формы ХНС достигает 44%,

что обусловлено как субъективным подходом к интерпретации поведенческих реакций пациентов специалистом, так и флюктуацией уровня сознательной деятельности в зависимости от времени суток, степенью компенсации сопутствующих заболеваний, наличием болевого синдрома и т.д. (Cruse et al., 2011; Легостаева и др., 2017).

Использование инструментальных методов исследования существенно расширило диагностику ХНС. Они позволили описать феномен “скрытого сознания”, обозначающий диссоциацию между данными, полученными с их помощью, и данными клинической оценки.

Термин “скрытое сознание” является собирательным. Несколько групп исследователей занимались этой проблематикой в разных странах зачастую в одинаковые периоды времени, что привело к внедрению большого количества понятий внутри самого феномена “скрытого сознания” (Schnakers et al., 2022). Наиболее распространенными и теоретически обоснованными являются следующие. В 2015 г. Н. Шифф ввел понятие “когнитивно-моторное разобщение” (КМР) для описания варианта “скрытого сознания”, при котором пациенты, клинически находящиеся в ВС/САБ или СМС, могут произвольно выполнять инструкции согласно инструментальным методам (т.е. имеют активацию соответствующих зон коры головного мозга в так называемых активных парадигмах) (Schiff, 2015; Белкин и др., 2019, 2021). Под парадигмой здесь и далее будет пониматься специальное задание, при предъявлении/выполнении которого фиксируется активность головного мозга, по сравнению с его активностью в покое или при контрольном задании.

В 2018 г. Б. Эдлоу и Дж. Финс представили схему видов нарушений сознания, в которой помимо КМР было выделено и понятие, обозначенное как разобщение высших корковых и моторных функций (ВКМР) (Edlow, Fins, 2018; Белкин и др., 2021). Под ВКМР понимается состояние, при котором пациенты клинически соответствуют ХНС, тогда как инструментальные методы демонстрируют, что у них наблюдается активация вторичной и третичной ассоциативной коры в ответ на пассивные стимулы (т.е. имеется активация в рамках так называемых пассивных парадигм). Представляя упомянутую схему видов нарушений сознания в более позднем обзоре, Эдлоу с соавторами используют для обозначения данного состояния понятие “*covert cortical processing*” (англ., скрытая корковая переработка) (Edlow et al., 2021).

Для диагностики вариантов “скрытого сознания” разрабатываются различные активные и пассивные парадигмы, а также применяется анализ активности головного мозга в состоянии покоя (Kondziella et al., 2016). В случае использования парадигм у пациентов необходима сохранность периферических звеньев анализаторов (слухового, зрительного) и проводников чувствительности. В данном обзоре мы рассмотрим исследования по применению функциональной маг-

нитно-резонансной томографии (фМРТ) с парадигмами с учетом преимуществ и недостатков этого метода.

Значимость проблемы выявления “скрытого сознания” у пациентов с ХНС подчеркивается в последних клинических рекомендациях Европейской академии неврологии по диагностике комы и других нарушений сознания (Kondziella et al., 2020). В соответствии с ними активные парадигмы фМРТ рекомендуется использовать для диагностики КМР (умеренное качество доказательств, слабая рекомендация), однако они обладают высокой специфичностью, но очень низкой чувствительностью, то есть неспособность к выполнению инструкций нельзя интерпретировать как отсутствие сознания. Пассивные парадигмы фМРТ рекомендуется использовать только в исследовательских протоколах (низкое качество доказательств, слабая рекомендация), в том числе в связи с их разнородностью. Также указывается, что значимые для пациента стимулы могут повышать чувствительность парадигм по сравнению с незначимыми (низкое качество доказательств, слабая рекомендация).

Разработка парадигм, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью, остается одной из проблем, стоящих перед исследователями и требующих междисциплинарного подхода.

Целью данного обзора является анализ и систематизация парадигм под контролем фМРТ, используемых в исследованиях по выявлению “скрытого сознания” у пациентов с ХНС.

фМРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПАССИВНЫХ ПАРАДИГМ

Исследования “скрытого сознания” с использованием пассивных парадигм фМРТ продолжают тенденции, заложенные в ранних работах с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). В большинстве из них использовалась простая слуховая, зрительная или болевая стимуляция, не подразумевающая содержательно нагруженной информации. В ответ на подобную мономодальную стимуляцию у пациентов в ВС/САБ активировалась преимущественно первичная сенсорная кора, изолированная от зон более высокого порядка (Laureys et al., 2000, 2002; Boly et al., 2004, 2005, 2008; Giacino

Таблица 1. Иерархический комплекс пассивных слухоречевых парадигм фМРТ (Owen et al., 2005a, 2005b; Coleman et al., 2007, 2009)**Table 1.** Hierarchical battery of passive fMRI paradigms aimed at speech (Owen et al., 2005a, 2005b; Coleman et al., 2007, 2009)

Уровень переработки информации	Парадигма	Активация у здоровых добровольцев
Сенсорный	Любой простой слуховой стимул в сравнении с покоем для выявления распознавания звука	Активация первичных слуховых областей
Перцептивный	Разборчивая речь в сравнении с неречевым шумом для выявления распознавания речи	Двухсторонняя активация верхней височной извилины и активация нижней лобной извилины слева
Семантический	Предложения с высокой степенью неоднозначности, содержащие омонимы и омофоны, в сравнении с предложениями, имеющими однозначное содержание, для выявления понимания значения этих предложений	Активация задней левой нижней части височной доли и левой нижней лобной извилины

et al., 2006; Silva et al., 2010) (за исключением одной работы, где была показана более широкая активация в ответ на болевой стимул (Kassubek et al., 2003)). У пациентов в СМС активация была более распространенной – с вовлечением верхних височных извилин билатерально (41, 42 и 22 поля Бродмана (ПБ)) в ответ на слуховую стимуляцию (Boly et al., 2004) и вторичной соматосенсорной, теменной (39/40, 7/40 ПБ), верхней височной (41 ПБ), передней поясной (24 ПБ) и лобной (9/10 ПБ) коры в ответ на болевую стимуляцию (Boly et al., 2005, 2008). Однако именно с помощью ПЭТ впервые удалось описать случаи пациентов в ВС/САБ с признаками переработки более сложных видов информации (De Jong et al., 1997; Menon et al., 1998; Owen et al., 2002; Laureys et al., 2004).

В фМРТ-исследованиях изначально также использовалась преимущественно простая слуховая (щелчки, звуковые тоны), зрительная (вспышки света, шахматный паттерн) и тактильная (воздействие потоком воздуха, пассивное сгибание рук, почесывание ног) стимуляция (Moritz et al., 2001; Rousseau et al., 2008; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010). Эти работы, хотя и не задействовали аспекты переработки сложной информации (за исключением (Moritz et al., 2001)), показали важность применения мультимодальных парадигм. Так был заложен принцип мультимодальности. Он состоит в использовании набора стимулов, воздействующих на разные сенсорные системы, что позволяет широко

охватывать остаточные когнитивные функции пациентов (Schiff, 2006; Monti et al., 2009).

По мере развития данной тематики исследователи пришли к выводу о необходимости применения к разработке парадигм иерархического принципа (Owen et al., 2005a). Идея заключается в том, что в рамках одной модальности предъявляется несколько групп стимулов, которые выстраиваются от простого к сложному на основании уровней переработки информации. Такая иерархия когнитивных задач может обеспечить более надежный способ определения степени сохранности остаточных когнитивных функций у пациентов с ХНС. Таким образом, уже в ранних работах были заложены базовые принципы для последующей разработки парадигм по выявлению “скрытого сознания”.

Пассивные слухоречевые парадигмы

Основная часть исследований по выявлению “скрытого сознания” фокусируется на предъявлении слухоречевых стимулов, что обусловлено значимостью восприятия слухоречевой информации пациентами с ХНС для последующего возможного выполнения инструкций, а также для осуществления функциональной коммуникации.

В специальной серии исследований группой А.М. Оуэна на основании уровней переработки слухоречевой информации был раз-

работан иерархический комплекс пассивных парадигм фМРТ, представленный в табл. 1.

В самом крупном исследовании этой серии данный комплекс парадигм применялся на выборке из 41 пациента в ВС/САБ и СМС (Coleman et al., 2009). 6 пациентов (2 в ВС/САБ) имели активацию, близкую к нормальной, только на сенсорном уровне, 19 пациентов (6 в ВС/САБ) — на сенсорном и перцептивном уровнях (однако она ограничивалась верхней височной извилиной в одном из полушарий или билатерально). А 2 пациента в ВС/САБ и 2 в СМС продемонстрировали активацию еще и на семантическом уровне, что с высокой долей вероятности говорит о сохранном осознанном восприятии речи. Аналогичное исследование на здоровых добровольцах, которых подвергали разной степени седации, показало, что активация лобной и задней части височной доли на семантическом уровне заметно снижалась даже во время легкой седации. То есть для возникновения активации на этом уровне нужна определенная степень сохранности сознания, в то время как височная активация перцептивного уровня у здоровых людей сохранялась и при глубокой седации (Davis et al., 2007). У пациентов в ВС/САБ была показана прогностическая ценность выявления активации в ответ на речь. Имелась высокая корреляция между ее уровнем и степенью восстановления сознания спустя 6 месяцев (Coleman et al., 2009).

Для оценки семантического уровня восприятия речи применялись и другие варианты парадигм, среди которых можно отметить основанные на явлении семантического прайминга (Nigri et al., 2017), а также направленные на сравнение активации в ответ на содержательно верные (“май следует за апрелем”) и неверные (“март следует за апрелем”) предложения (Kotchoubey et al., 2014). При сравнении последних в клинической группе значимая активация хотя бы в одной из зон интереса (в левой и правой нижних лобных извилинах, верхней/средней областях височной коры) была обнаружена у 11 из 29 пациентов в ВС/САБ, у 5 из 26 — в СМС (лобная кора активировалась у 9 пациентов). Обсуждается, указывает ли это на наличие сознания, или данные процессы осуществляются “узкоспециализированным модулем” переработки информации.

Интересна также работа, в которой при предъявлении предложений анализирова-

лись не только зоны активации, но и деактивация сети пассивного режима работы головного мозга (default mode network, DMN). В отличие от здоровых добровольцев, паттерн деактивации у пациентов был снижен и наблюдался только у 2 из 8 пациентов в СМС и 6 из 17 — в ВС/САБ. Авторы связывают активность в префронтальных областях с осознанием речи, в височных областях — с неосознаваемой обработкой, а деактивацию DMN — с прерыванием текущей обработки информации для фокусировки внимания на задаче (Crone et al., 2011).

Более простые по дизайну фМРТ-исследования проводились разными научными группами, использующими стимулы, затрагивающие по схеме Оуэна сенсорный и перцептивный уровень: рассказ, воспроизведенный в прямом и обратном порядке (Fernandez-Espejo et al., 2008, 2010; Tomaiuolo et al., 2016), сопоставление покоя, белого шума и простых слов (Bekinschtein et al., 2005), рассказ в сравнении с покоем (Morino et al., 2017). В этих работах выявление церебральной активации имело прогностическое значение для пациентов.

Отдельно стоит рассмотреть исследования с применением пассивных слухоречевых парадигм, связанных с самосознанием, в первую очередь с восприятием собственного имени (Laureys et al., 2007). В специальной серии работ пациентам предъявлялось их имя, названное знакомым голосом (Di et al., 2007; Qin et al., 2010; Wang et al., 2015). Активация в ассоциативных слуховых областях (21/22 ПБ) была выявлена у 16 из 39 пациентов в ВС/САБ, у 20 из 25 пациентов в СМС и у 2 пациентов на выходе из СМС. Это имело ценность для прогнозирования исходов в случае с пациентами в ВС/САБ, особенно травматического генеза (Wang et al., 2015). В другом исследовании из этой серии наблюдалась связь между уровнем сознания, определенным с помощью шкалы CRS-R (Giacino et al., 2004; Iazeva et al., 2018), и степенью изменения сигнала каудальной части передней поясной коры в ответ на парадигму с именем пациента, в том числе в динамике спустя 3 мес., что показывает значимость наличия активации в этой зоне. В ответ на имя у пациентов также имелась активация передней части передней поясной коры и добавочной моторной области (ДМО), однако она не коррелировала с баллами по шкале CRS-R (Qin et al., 2010). Стоит отметить, что в указанных

работах предъявление имени сравнивалось с покоем, что осложняет интерпретацию данных. Имеется только одно кейс-исследование, в котором пациенту в СМС предъявляли фразы с использованием его собственного и чужого имени. При сравнении в первом случае наблюдалась более выраженная двухсторонняя активация медиальной префронтальной коры (Staffen et al., 2006).

В отношении восприятия иных эмоционально значимых и персонифицированных слухоречевых стимулов имеются лишь кейс-исследования. У 1 пациента в СМС была описана более выраженная активация в миндалине, островке и нижней лобной извилине в ответ на рассказ, прочитанный голосом матери, по сравнению с рассказом, прочитанным незнакомым голосом (Bekinschtein et al., 2004). У 2 пациентов в СМС (Schiff et al., 2005; Giacino et al., 2006) и 1 в ВС/САБ (Giacino et al., 2009) имелась активация нижних лобных, префронтальных и теменных отделов коры при прослушивании рассказа о значимых событиях их жизни, изложенных знакомым голосом, по сравнению с этим рассказом, воспроизведенным в обратном порядке.

Можно отметить еще одно групповое исследование с применением парадигмы, связанной с самосознанием, имеющей активный компонент. В качестве стимулов использовались вопросы, касающиеся автобиографических данных пациентов (например, “Вы бывали в Пекине?”), которые сравнивались с нейтральными вопросами (например, “В минуте 60 секунд?”). В обоих случаях требовалось дать ответ. В целом сеть, связанная с самосознанием, во многом пересекалась с DMN (наиболее высокая корреляция наблюдалась в предклинье) и более выраженно активировалась у пациентов в СМС, чем в ВС/САБ (Huang et al., 2013).

Таким образом, исследования со слухоречевыми парадигмами фМРТ показывают, что части пациентов в ВС/САБ и СМС доступна переработка слухоречевой информации на том или ином уровне, что может иметь прогностическую ценность. Однако об осознанном восприятии речи с большей долей вероятности следует говорить при наличии активации коры лобных долей. Исследования с применением иных пассивных стимулов не так многочисленны, но важны для рассмотрения, так как отражают принцип охвата разных модальностей.

Пассивные слуховые неречевые парадигмы

Имеется несколько исследований, в которых оценивалось восприятие музыкальных стимулов пациентами с ХНС. В одном из них у 2 из 2 пациентов в СМС и 1 из 5 – в ВС/САБ выявлялась активация верхней височной извилины билатерально, аналогичная наблюдавшейся у здоровых людей, при сравнении восприятия музыки (марша Тореадора из оперы “Кармен”) и звуковых последовательностей, не имевших мелодии. Пациент в ВС/САБ с указанной активацией через 4 мес. восстановился до СМС, остальные же не изменили своего состояния. Это позволило авторам предположить, что для пациентов в ВС/САБ наличие подобной активации может быть предиктором восстановления, что требует дальнейшей проверки (Okumura et al., 2014).

В серии работ другой группы рассматривалось изменение функциональной коннективности фМРТ во время предъявления персонифицированной музыкальной стимуляции (10-минутной записи, содержащей отрывки из 5 музыкальных произведений, выбранных на основе предпочтений каждого участника). В первоначальном исследовании на 5 пациентах (2 в ВС/САБ, 1 в СМС–, 1 в СМС+ и 1 на выходе из СМС) было показано усиление функциональной коннективности слуховой сети (auditory network) с левой прецентральной извилиной и левой дорсолатеральной префронтальной корой, а также фронтопариетальной сети (frontoparietal network, FPN) в височно-теменном соединении во время восприятия музыки при сравнении с покоем, чего не наблюдалось у здоровых добровольцев (Heine et al., 2015). В последующей работе на расширенной выборке пациентов с ХНС (3 в ВС/САБ, 1 в СМС–, 3 на выходе из СМС), 2 пациентах с синдромом “запертого человека” и 8 здоровых добровольцах изменение функциональной коннективности фМРТ рассматривалось с учетом уровня сознания. При сравнении музыкальной стимуляции с покоем выявлялось усиление функциональной коннективности FPN с предклиньем. Вклад в данное различие вносили преимущественно пациенты в СМС и на выходе из СМС (Carrière et al., 2020).

В отдельном исследовании клиническая выборка состояла только из пациентов в ВС/САБ (13 человек). Использовалась персонифицированная музыкальная стимуляция

(8-минутная запись предпочитаемых произведений) и аверсивная стимуляция, полученная путем наложения на исходную запись двух ее версий со сдвигом высоты тона, что приводило к неприятному звучанию. У пациентов в отличие от здоровых добровольцев оба вида стимулов по сравнению с покоем приводили к усилению функциональной коннективности слуховой сети: для музыки – в проксимальной части височной покрывки справа, для аверсивной стимуляции – в коре островка справа и передней поясной коре. Авторы указывают на необходимость использования насыщенных стимулов разной эмоциональной валентности для модуляции церебральной активации у пациентов в ВС/САБ (Boltzmann et al., 2021).

Среди неречевых стимулов рассматривалось также восприятие эмоционально нагруженных криков боли по сравнению с контрольными звуками (зевота, храп) и покоем. У здоровых добровольцев первые вызывали активацию верхней и средней височных извилин, вторичной соматосенсорной коры, таламуса, мозжечка справа, коры островка слева и деактивацию передней поясной коры, что интерпретировалось как проявление эмпатии (Lang et al., 2011). Групповой анализ изменения активации у пациентов в ВС/САБ и СМС не показал статистически значимых различий. Однако анализ функциональной коннективности фМРТ выявил, что группа пациентов в СМС имеет широкий спектр функциональных сетей, близких к нормальным, тогда как группа в ВС/САБ показала ограниченную связность в непосредственной близости от исходных регионов, рассматриваемых авторами (Kotschoubey et al., 2012). На индивидуальном уровне анализировались данные 44 пациентов в ВС/САБ. В ответ на крики у 24 из них наблюдалось изменение активации как минимум в 1 из аффективных областей центрального болевого матрикса (к которым относят переднюю поясную кору и переднюю часть островка), либо как минимум в 2 сенсорных его областях (к которым относят первичную и вторичную соматосенсорную кору, таламус, заднюю часть островка и мозжечок) или в верхней и средней височных извилинах. У 4 пациентов имелась активация как сенсорной, так и аффективной подсистем матрикса, близкая к нормальной. Когда на этой же выборке были использованы активные парадигмы, направленные на мысленное представление игры в теннис и

пространственных перемещений, значимые результаты удалось выявить у 5 из них. Авторы предполагают, что “аффективное сознание” (переживание боли, удовольствия, эмпатия) является более устойчивым к повреждениям головного мозга, чем “когнитивное сознание” (Yu et al., 2013).

Пассивные зрительные парадигмы

Сфера применения этих парадигм ограничена, так как пациентам в ВС/САБ недоступна фиксация взора. Тем не менее группой А.М. Оуэна был разработан иерархический вариант зрительных парадигм, который базируется на 6 уровнях переработки информации: восприятие света (шахматный паттерн в сравнении с черным экраном), восприятие цвета (хроматические узоры в сравнении с их ахроматическим вариантом), предметное восприятие (изображения предметов в сравнении с их зашифрованными вариантами), восприятие движения (движущиеся точки в сравнении со статичным вариантом их расположения), восприятие категорий объектов (лиц и домов), сосредоточение внимания на одной из категорий объектов (лицах или домах) в наложенных изображениях (это вариант активной парадигмы). Данный комплекс парадигм был представлен небольшой выборке из 5 пациентов. У 1 пациента в СМС, не выполнявшего инструкции по данным поведенческой оценки (11 баллов по шкале CRS-R), удалось выявить активацию, близкую к нормальной, на всех уровнях, за исключением второго из-за артефактов. А именно, восприятие света приводило к активации полосатой и экстрастриарной коры, предметное восприятие – латерального затылочного комплекса. Восприятие движения вызывало активацию на стыке между средней височной и затылочной корой, а также в больших сегментах медиальной затылочной коры. Изображения лиц по сравнению с домами вызывали сильную двустороннюю активацию в веретенообразной области лиц (на латеральной стороне веретенообразной извилины), а изображения домов по сравнению с лицами – сильную двустороннюю активацию в парагиппокампальной области мест (участке парагиппокампальной извилины). На верхнем уровне активация возникала в этих же областях в зависимости от того, на каком из объектов пациент фокусировал внимание. Еще три пациента (1 в ВС/САБ и 2 в СМС) имели

схожую активацию в ответ на шахматный паттерн и движущиеся стимулы. Авторы считают, что результаты, наблюдаемые на первых пяти уровнях, не доказывают наличие сознания, и уделяют особое внимание верхнему активному уровню (Monti et al., 2012).

В отношении восприятия зрительных эмоционально значимых и персонифицированных стимулов проводились кейс-исследования (Giacino et al., 2006, 2009) и работы на небольших выборках. В одной из них использовались стимулы с разной эмоциональной валентностью. К возникновению обширной активации у наибольшей группы пациентов (6 из 9 в СМС) приводило восприятие семейных фотографий, что связывалось с их значимостью и подключением процессов извлечения информации из памяти. Данные пациенты были способны к фиксации взора и прослеживанию, следованию командам, то есть полученные данные соответствовали их клиническому статусу (Zhu et al., 2009). Однако в другой работе были описаны 4 пациента в ВС/САБ, которые имели сильную активацию веретенообразной области лиц в ответ на любые лицевые стимулы, а также активацию миндалины и передней части островка в ответ на знакомые лица. В дальнейшем они были включены в исследование с активной парадигмой на мысленное представление знакомых лиц, двум из них это оказалось доступно (Sharon et al., 2013).

Пассивные соматосенсорные парадигмы

В немногочисленных работах с применением подобных парадигм использовалась простая тактильная стимуляция рук или ног пациентов (Moritz et al., 2001; Rousseau et al., 2008; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010). Можно отметить исследование, в котором было показано частичное сохранение сетей переработки соматосенсорной информации у 2 пациентов в СМС в ответ на растирание рук грубым материалом. Помимо активации первичной соматосенсорной коры у одного из них имелась активация в правой теменной крышке, задней части островка, прецентральной, верхней височной и средней лобной извилинах, а также двусторонняя активация теменной и затылочной коры. У второго — в левой прецентральной, верхней височной, верхней лобной и затылочных извилинах, а также в теменной коре билатерально (Schiff et al., 2005).

Отдельно обозначим исследование, затрагивающее восприятие тепловых стимулов (Li et al., 2015). Во время сканирования стимуляция осуществлялась путем прикладывания полиэтиленового пакета с водой температуры $42 \pm 2^\circ\text{C}$ к подошве одной из стоп. 4 из 22 пациентов в ответ на стимуляцию (1 в ВС/САБ и 3 в СМС) имели активацию высокого уровня в передней поясной, островковой, префронтальной и нижней теменной коре. Все они, а также 4 из 6 пациентов с активацией низкого уровня в среднем мозге, таламусе, первичной и/или вторичной соматосенсорной коре улучшили состояние в течение года. Среди оставшихся пациентов без активации улучшили свое состояние только двое. Схожие результаты при использовании тепловой стимуляции рук были получены и с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) (Li et al., 2015).

Пассивные обонятельные парадигмы

Обонятельная система является особой, так как не подразумевает участие таламических структур, зачастую нарушенных у пациентов с ХНС, в передаче информации к неокортексу. Исходя из этого, недавно было проведено исследование по восприятию запахов пациентами с ХНС (Nigri et al., 2016). С помощью МР-совместимого ольфактометра предъявлялись “грибной запах” и запах маркера. Среди 33 пациентов (26 в ВС/САБ и 7 в СМС) активация областей высокого порядка, включая орбитофронтальную кору, была выявлена у 10 пациентов в ВС/САБ и 5 в СМС. Основываясь на возможной сохранности переработки обонятельной информации у части пациентов с ХНС, авторы подчеркивают важность применения обонятельных стимулов в нейрокогнитивной реабилитации.

“Натуралистические” пассивные парадигмы

Не так давно группа А.М. Оуэна предложила подход к обнаружению “скрытого сознания” с помощью так называемых “натуралистических” парадигм (Naci et al., 2014, 2017a, 2017b; Sinai et al., 2017), которые направлены на повышение экологической валидности инструментальных исследований и зарекомендовали себя в работах со здоровыми добровольцами. В крупном метаанализе данных фМРТ с их использованием приво-

дится следующее определение: “натуралистические” парадигмы — это задачи, которые требуют непрерывной интеграции динамического потока информации в режиме реального времени (Bottenhorn et al., 2018). Подразумевается дизайн исследования, при котором стимуляция предьявляется единым потоком без деления на чередующиеся блоки и без использования дискретных стимулов. Анализируется зависимость от контекста динамика мозговой активации. Наиболее распространенными “натуралистическими” парадигмами, используемыми в исследованиях со здоровыми людьми, являются просмотр фильмов, погружение в виртуальную реальность, прослушивание рассказов, музыки, видеоигры (Bottenhorn et al., 2018).

В случае с пациентами с ХНС использовались варианты парадигм с прослушиванием предпочитаемой музыки, которые можно отнести к “натуралистическим” (представлены ранее (Heine et al., 2015; Carrière et al., 2020; Boltzmann et al., 2021)), но основной акцент делается на просмотре и прослушивании отрывков из фильмов.

Фильмы предоставляют зрителям возможность пережить общий сознательный опыт, связанный с привлечением схожих процессов для постоянного понимания происходящего на экране (необходимо задействование рабочей памяти для непрерывной интеграции информации, ее соотнесение с прошлым опытом, осуществление анализа, фильтрация отвлекающих факторов и т.д.). В совокупности ряд когнитивных процессов высокого уровня у здоровых добровольцев приводит к возникновению сходного “нейронного кода” — схожих паттернов активации, которые меняются с течением времени в зависимости от динамики сюжета. Так, в одном из исследований выявлялись нейронные корреляты сознательных переживаний при просмотре короткометражного фильма А. Хичкока (Naci et al., 2014). У здоровых добровольцев наблюдалась высокая межиндивидуальная синхронизация нейронной активности в зрительной и слуховой (в том числе ассоциативной) коре, а также в надмодальных лобной и теменной областях, чего не отмечалось при просмотре зашифрованного варианта фильма, в котором невозможно было проследить сюжет. Кроме этого, было показано, что моменты фильма, субъективно оцененные добровольцами как высоко напряженные, вызывали более сильную лобно-теменную активацию.

При просмотре этого фильма двумя пациентами в СМС один из них имел активацию, аналогичную таковой у здоровых людей, что может указывать на наличие у него осознанных переживаний (Naci et al., 2014). Так как пациенты с ХНС имеют трудности с фиксацией взора, дополнительно была разработана парадигма с аудиофрагментом из сцен фильма “Заложница”, что может быть использовано в дальнейших исследованиях (Naci et al., 2017a).

Отдельно отметим интересную работу, в которую были включены 15 пациентов с ХНС. Они были разбиты на две группы, но не по форме ХНС, а по наличию или отсутствию ответа в активной парадигме на селективное внимание. Им же была предложена парадигма с просмотром фильма. На групповом уровне было показано, что пациенты, демонстрирующие наличие той или иной значимой активации в активной парадигме, имели и повышенную дифференциацию между DMN и дорсальной сетью внимания (dorsal attention network, DAN) при просмотре фильма, что было схоже со здоровыми добровольцами (Nauigg et al., 2018).

Обобщая результаты, полученные с помощью пассивных парадигм, можно обозначить, что у части пациентов с ХНС имеется мозговая активация, схожая по топографии с нормальной, в ответ на сложные внешние стимулы. При этом у исследователей возникал вопрос о том, насколько по наблюдаемой активации зон головного мозга в ответ на пассивную сенсорную стимуляцию можно судить о ее осознанном восприятии. Многие реакции являются автоматическими. Например, человек не может произвольно выбрать, понимать ли ему речь на родном языке, узнавать ли ему знакомое лицо. Дополнительную информацию предоставляют “натуралистические” пассивные парадигмы, которые позволяют проследить динамику мозговой активации, синхронизированную у разных людей по ходу изменения стимуляции. Тем не менее ограничения в интерпретации результатов, полученных с помощью пассивных парадигм, дали толчок к внедрению и распространению активных парадигм.

фМРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АКТИВНЫХ ПАРАДИГМ

Исследователями использовались различные варианты активных парадигм, опирающиеся на многие аспекты психической деятельности. Ведется подбор наиболее эффективных из них (Boly et al., 2007; Bodien et al., 2017), хотя отмечается, что они могут дополнять друг друга.

Активные парадигмы, направленные на мысленные представления

Прорыв в области выявления “скрытого сознания” совершила группа А.М. Оуэна. В 2006 г. в журнале Science была опубликована получившая широкую известность статья с описанием пациентки в ВС/САБ, у которой с помощью фМРТ впервые удалось обнаружить признаки следования командам (Owen et al., 2006). Использовались две активные парадигмы на мысленные представления. Первая состояла в том, чтобы представить игру в теннис (представление своих движений), вторая — в том, чтобы мысленно пройти и осмотреть все комнаты своего дома (представление пространственных перемещений — навигация). В первом случае у пациентки наблюдалась значимая активация в ДМО, во втором — в парагиппокампальной коре, задних корковых отделах теменной доли и в латеральной премоторной коре. Активация была схожей с таковой у здоровых добровольцев, являлась устойчивой, воспроизводимой, поддерживалась в течение 30-секундных интервалов и повторялась в ходе каждого пятиминутного сеанса сканирования. Кроме этого, на здоровом добровольце было показано, что, если использовать неинструктивные предложения со словами “теннис” и “дом” (например, “Мужчина ходил по дому”), активация в тех областях, в которых она имеет место при предъявлении инструкций, не возникает (Owen et al., 2007a). Исходя из всего этого был сделан вывод о том, что, несмотря на наличие клинических критериев диагноза ВС/САБ, пациентка имеет способность понимать инструкции и реагировать на них посредством мозговой деятельности, а не движений или речи.

Указанные активные парадигмы были выбраны не случайно. Предварительно проводилось исследование на 12 здоровых добровольцах с целью выявления наиболее надеж-

ных задач мысленного представления (Boly et al., 2007). Сравнивались 4 парадигмы:

1. Навигация по дому. Участникам предлагалось представить себе перемещение по комнатам своего дома, начиная от входной двери, мысленно детально осматривая комнаты, а не концентрируясь на ходьбе. При сравнении с покоем и с парадигмой “игры в теннис” у всех добровольцев наблюдалась билатеральная активация предклинья и ретроспленальной коры, у 11/12 добровольцев — парагиппокампальной коры.

2. Представление пения. Участникам предлагалось пропеть в голове известную песню “Jingle bells”, мысленно прокручивая свой голос и представляя, как будто они поют громко, находясь на сцене. При сравнении с покоем у 3 из 12 добровольцев наблюдалась активация левой верхней височной извилины.

3. Представление движений игры в теннис. Участникам предлагалось представить себе, как они играют в теннис, максимально концентрируясь на ударе по мячу, как будто они находятся на корте во время соревнований. Опыт игры в теннис не требовался, достаточно было знать о том, как играть (Owen, 2017). При сравнении этой парадигмы с покоем и с задачей “навигации по дому” у всех добровольцев наблюдалась билатеральная активация ДМО и нижней теменной доли.

4. Представление лиц. Участникам предлагалось представить лица родственников и знакомых, сосредоточив внимание на чертах конкретного лица. При сравнении с покоем у 11 из 12 добровольцев наблюдалась активация правой веретенообразной извилины.

Кроме указанного, при выполнении каждой из парадигм у всех здоровых добровольцев в сравнении с покоем наблюдалась двусторонняя активация пре-ДМО и дорзальной премоторной коры, что интерпретировалось как отражение когнитивного контроля или намерения выполнить задачу. Так как парадигмы с представлением мелодий и лиц вызывали менее воспроизводимую активацию на индивидуальном уровне, они не применялись к пациентам данными авторами, хотя использовались другими группами (Sharon et al., 2013).

Наполнение отобранных группой А.М. Оуэна парадигм модифицировалось ею в ходе исследований. Так, у второго описанного ими пациента в ВС/САБ, способного к мысленным представлениям, использовалась “игра в

Таблица 2. Исследования с применением парадигм, направленных на представление “игры в теннис” и “навигации”**Table 2.** Research using paradigms aimed at imagine “playing tennis” and “navigation”

Исследование	Число пациентов	Результаты
Monti et al., 2010	54: 23 ВС/САБ, 31 СМС	Активация у 3 в ВС/САБ и 1 в СМС для обеих задач, еще у 1 в ВС/САБ – только для “игры в теннис”, в характерных для нормы зонах мозга
Yu et al., 2013	44: все ВС/САБ	Активация у 2 пациентов только для “игры в теннис”, у 2 – только для “навигации”, у 1 – при обеих задачах, в характерных для нормы зонах мозга
Stender et al., 2014	70: 28 ВС/САБ, 42 СМС	Активация хотя бы в одной из зон мозга, в норме соответствующих задачам, у 3 в ВС/САБ и 19 в СМС

футбол”. Наблюдалась активация в медиальных и латеральных областях ДМО, что соответствовало воображаемому и реальному движению ног и нижней части туловища (Owen et al., 2007b; Owen, Coleman, 2008).

Тем не менее наиболее “классическими” стали парадигмы на представление игры в теннис и навигации по дому. Под контролем фМРТ они использовались на крупных выборах пациентов с ХНС, что отражено в табл. 2. В одной из работ была показана прогностическая ценность выявления активации в соответствующих зонах при сравнении данных парадигм друг с другом у пациентов в ВС/САБ на раннем этапе восстановления (до 200 дней), среди пациентов в СМС данные были менее однозначными (Vogel et al., 2013).

Группа А.М. Оуэна показала, что с помощью этих активных парадигм фМРТ возможно установление функциональной коммуникации на уровне ответов “да” и “нет” (Owen, Coleman, 2008). Пациента, находящегося в ВС/САБ в течение 5 лет, но способного генерировать церебральную активацию путем мысленных представлений, просили отвечать на вопросы, представляя игру в теннис при ответе “да” и навигацию по дому при ответе “нет”. Он смог передать биографические сведения (имя отца и последнее место, которое он посетил в отпуске) (Monti et al., 2010). Другой пациент, который 12 лет находился в ВС/САБ, с помощью этого и еще одного способа установления коммуникации (Naci, Owen, 2013), на текущий момент дал ответы на 12 вопросов, касающихся его базовых знаний, имени, ориентировки во времени и месте, знаний, полученных после повреждения (имени помощника из службы поддержки), а также сведений о качестве его жизни (“Вы испытываете боль?”, “Вы любите смотреть

хоккей по телевизору?”) (Fernández-Espejo, Owen, 2013). Попытка установления коммуникации с помощью схожего метода предпринималась и другой группой исследователей, но оказалась неуспешной (Liang et al., 2012).

В данном способе установления функциональной коммуникации пациентам должно быть доступно генерирование двух разных мысленных образов. Для альтернативы предлагалась иерархическая парадигма, основанная на одном варианте мысленных представлений плавания, но используемом в задачах разных уровней сложности: простое представление, представление в ситуации бинарного и множественного выбора ответа. Однако парадигмы с выбором не были доступны ни одному из пациентов, хотя и надежно идентифицировались у здоровых добровольцев, что может говорить об ограничениях в чувствительности сложных экспериментальных фМРТ-парадигм (Bardin et al., 2011, 2012). Простое представление плавания было доступно 3 пациентам в СМС и 1 – на выходе из СМС на выборке из 26 человек (Forgacs et al., 2014).

Активные парадигмы, направленные на осуществление движений

Задача на мысленные представления требует высокого уровня когнитивного функционирования. В отдельной серии исследований использовались более простые инструкции, направленные не на представление, а на реальное осуществление движений. Пациентов в ВС/САБ просили по команде шевелить правой или левой рукой. Из 5 пациентов двое продемонстрировали активацию левой дорсальной премоторной коры в ответ на ин-

струкцию о движении правой рукой (Bekinschtein et al., 2011).

Активные парадигмы, направленные на селективное внимание

В работах группы А.М. Оуэна представлены и активные парадигмы фМРТ, основанные на внимании. Помимо уже указанного варианта со зрительными стимулами (Monti et al., 2012), использовался слухоречевой вариант. Предъявлялись серии нейтральных слов, в активных блоках требовалось подсчитывать, сколько раз повторяется целевое слово.

В норме при подсчете возникала активация коры лобных долей (билатерально в нижней (47 ПБ) и средней лобной (10 ПБ) извилинах, справа в верхней лобной (10 ПБ) и поясной (32 ПБ) извилинах, слева в прецентральной (6 ПБ) и медиальной лобной извилинах (6 и 32 ПБ)) и активация коры теменных долей (слева в супрамаргинальной извилине (40 ПБ), справа в нижней теменной дольке (40 ПБ)). Активация также наблюдалась в правой нижней височной извилине (20 ПБ) и билатерально в разных областях мозжечка (Monti et al., 2009).

Среди пациентов с ХНС активация, близкая к нормальной, выявлялась у 3 из 8 пациентов в ВС/САБ, 0 из 4 в СМС–, 4 из 12 в СМС+ и 1 из 4 на выходе из СМС, еще у 2 пациентов в СМС+ отмечалась значимая активация задней части височных долей и медиальной поверхности теменных долей (Monti et al., 2015). Важно обозначить, что отдельные пациенты, которые демонстрировали поведенческие признаки сознания, не имели искомой активации, что может указывать на то, что эта парадигма подходит не всем. Тем не менее на ее основе разработан инструмент для функциональной коммуникации (Naci et al., 2013a; Naci, Owen, 2013b). Предъявлялись блоки слов с целевыми стимулами “да” или “нет”. Для ответа на вопрос надо было подсчитывать целевое слово, произвольно обратив внимание на нужный блок. Таким способом удалось установить коммуникацию с 1 пациентом в СМС и 1 – в ВС/САБ. Этот метод был сравнен с методом коммуникации на основе мысленных представлений (Monti et al., 2010). Показано, что данная задача более чувствительна и требует меньше времени для получения ответа. Однако эти способы коммуникации задействуют разные функции и являются взаимодополняющими.

Активные парадигмы, направленные на номинативную функцию речи

В одном исследовании пациентам предлагалось называть про себя объекты, которые они видели на экране или в специальных очках (Rodriguez Moreno et al., 2010). В предшествующих работах у здоровых добровольцев была выявлена двусторонняя активация первичной и ассоциативной затылочной коры, верхней и средней височных извилин, медиальной лобной коры, а также вентральной и дорзальной частей левой нижней лобной извилины (Hirsch et al., 2000, 2001). У 2 из 5 пациентов в СМС и у 1 из 3 в ВС/САБ наблюдалась широкая активация с вовлечением затылочных, височных и лобных долей, схожая с нормальной, на основе чего у них предполагалась сохранность следования инструкциям. Еще у 3 пациентов в СМС и 1 в ВС/САБ активация отмечалась не во всех обозначенных зонах (Rodriguez Moreno et al., 2010).

Активные парадигмы, направленные на вербально-логическое мышление

В одном исследовании была предложена парадигма с использованием логико-грамматических конструкций, содержащих слова “дом” и “лицо”. Нужно было определить, что находится спереди, и представить это. Использовались конструкции 4 уровней (актив прямой (“Дом перед лицом”), пассив прямой (“За домом лицо”), актив обратный (“Дом не перед лицом”), пассив обратный (“За домом нет лица”). Пациент в ВС/САБ, у которого ранее была показана способность к мысленным представлениям, продемонстрировал схожие с нормой результаты для всех уровней задач, кроме самого сложного (пассива обратного). Авторы подчеркивают, что эту парадигму рекомендуется применять для оценки сохранности когнитивных процессов высокого уровня у тех пациентов, для которых показана способность генерировать мысленные представления в более простых задачах (Hampshire et al., 2013).

Обобщая результаты, полученные с помощью активных парадигм в фМРТ-исследованиях, важно подчеркнуть, что они позволили не только подойти к выявлению у пациентов с ХНС скрытой способности произвольно выполнять инструкции, но и обеспечили возможность установления с ними функциональной коммуникации.

КОМПЛЕКСНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ “СКРЫТОГО СОЗНАНИЯ”

Некоторые авторы пытаются внедрять мультимодальные комплексы парадигм фМРТ, охватывающие одновременно многие аспекты психической деятельности пациентов с ХНС. Так, одна из научных групп (Vick et al., 2013) использовала комплекс, включающий пассивные парадигмы, направленные на переработку слуховой и зрительной информации, и активные парадигмы, направленные на представление движений, навигации, пения и рассматривания. Причем задания персонализировались. В исследование было включено 11 пациентов (6 в ВС/САБ, 5 в СМС). В пассивных парадигмах у 9 имела активация на простые слуховые стимулы, у 5 — на речь, у 6 — на имя, у 3 — на знакомый голос, у 3 — на зрительные стимулы. В активных парадигмах 1 пациент имел соответствующую активацию в одном задании, 2 — в двух, 1 — в трех и 1 — во всех четырех заданиях. Использование такого широкого комплекса парадигм повысило чувствительность методики и позволило увидеть профиль сохранных когнитивных способностей каждого пациента.

Кроме этого, авторы стали подчеркивать важность применения не только разных парадигм, но и разных методов для более достоверного обнаружения “скрытого сознания”. Метод фМРТ имеет ряд ограничений в виде противопоказаний к проведению, общих для всех МРТ-исследований: недоступности для повсеместного использования, артефактов от металлоконструкций и массивных внутри-мозговых кровоизлияний, которые часто можно наблюдать у пациентов с нарушениями сознания травматического генеза, влияния двигательных артефактов и т.д. В связи с этим отдельного внимания заслуживают “прикроватные” методы выявления “скрытого сознания”, выходящие за рамки данного обзора. Чаще всего в комплексных исследованиях сочетают методы фМРТ и ЭЭГ с парадигмами (Gibson et al., 2014; Curley et al., 2018), фМРТ и регистрации вызванных потенциалов (ВП) (Chennu et al., 2013).

Тенденцией последних лет является включение в исследования по выявлению “скрытого сознания” пациентов с острыми нарушениями сознания (Edlow et al., 2017; Edlow, Fins, 2018). В настоящее время на этапе набора данных находятся два таких исследования.

Первое — проект CONNECT-ME под руководством Д. Кондзиэллы (Skibsted et al., 2018), в котором используются пассивные слухоречевые (имя пациента и семантически неоднозначные предложения) и активные парадигмы (представление игры в теннис и навигации) под контролем фМРТ и ЭЭГ. Второе — проект под руководством А. Оуэна (Kazazian et al., 2021), в котором планируется применять пассивные болевые, слухоречевые, “натуралнатуралистические” парадигмы и активные парадигмы (представление игры в теннис и навигации) под контролем фМРТ, ЭЭГ и ближней инфракрасной спектроскопии (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS).

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ фМРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ “СКРЫТОГО СОЗНАНИЯ”

В нашей стране проводились единичные исследования с применением метода фМРТ для выявления “скрытого сознания”. На базе НИИ неотложной хирургии и травматологии к детям с ХНС применялись пассивные слухоречевые парадигмы. Сравнивалась активация на эмоционально значимые и незначимые стимулы (сказку, прочитанную голосом матери и незнакомым голосом), достоверных различий получено не было (Фуфаева и др., 2012). На базе РНХИ имени А.Л. Поленова использовались 2 пассивных парадигмы (пассивные движения рук и прослушивание отрывка романа “Евгений Онегин”) и одна активная (просьба пациента назвать свое имя). На выборке из 75 пациентов было показано, что слухоречевая парадигма является наиболее чувствительной к прогнозированию исхода ВС/САБ (Кондратьева, 2020).

Вместе с тем следует отметить наличие значительного отечественного опыта применения во многом оригинальных парадигм слухового, зрительного, соматосенсорного и обонятельного восприятия для выявления скрытых функциональных возможностей пациентов в сниженных состояниях сознания на основе метода ЭЭГ (Шарова, 2005; Окни-на и др., 2011, 2012, 2017; Портнова и др., 2013), а также недавний опыт применения навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) со слуховыми командами с целью диагностики КМР (Белкин, 2021).

Таблица 3. Обобщение рассмотренных в обзоре исследований с использованием парадигм фМРТ для выявления “скрытого сознания” у пациентов с ХНС

Table 3. Summary of articles examined in the review using fMRI paradigms to detect “covert cognition” in patients with chronic disorders of consciousness

фМРТ-исследования с использованием пассивных парадигм	
Слухоречевые парадигмы	Moritz et al., 2001; Bekinschtein et al., 2004, 2005; Owen et al., 2005a, 2005b; Schiff et al., 2005; Staffen et al., 2006; Giacino et al., 2006, 2009; Coleman et al., 2007, 2009; Di et al., 2007; Fernández-Espejo et al., 2008, 2010; Qin et al., 2010; Crone et al., 2011; Фуфаева и др., 2012; Bick et al., 2013; Kotschoubey et al., 2014; Wang et al., 2015; Tomaiuolo et al., 2016; Nigri et al., 2017; Кондратьева, 2020
Слуховые неречевые парадигмы	Rousseau et al., 2008; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010; Kotschoubey et al., 2012; Yu et al., 2013; Okumura et al., 2014; Heine et al., 2015; Carrière et al., 2020; Boltzmann et al., 2021
Зрительные парадигмы	Moritz et al., 2001; Giacino et al., 2006, 2009; Rousseau et al., 2008; Zhu et al., 2009; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010; Monti et al., 2012; Bick et al., 2013; Sharon et al., 2013
Соматосенсорные парадигмы	Moritz et al., 2001; Schiff et al., 2005; Rousseau et al., 2008; Heelmann et al., 2010; Kremer et al., 2010; Li et al., 2015; Кондратьева, 2020
Обонятельные парадигмы	Nigri et al., 2016
“Натуралистические” парадигмы	Naci et al., 2014, 2017a, 2017b; Sinai et al., 2017; Haugg et al., 2018
фМРТ-исследования с использованием активных парадигм	
Мысленные представления	Owen et al., 2006, 2007b; Boly et al., 2007; Owen, Coleman, 2008; Monti et al., 2010; Bardin et al., 2011, 2012; Liang et al., 2012; Yu et al., 2013; Vogel et al., 2013; Sharon et al., 2013; Fernández-Espejo, Owen, 2013; Bick et al., 2013; Stender et al., 2014; Forgacs et al., 2014; Bodien et al., 2017
Осуществление движений	Bekinschtein et al., 2011
Селективное внимание	Monti et al., 2009, 2012, 2015; Naci et al., 2013a; Naci, Owen, 2013b
Речевая деятельность	Rodriguez Moreno et al., 2010; Huang et al., 2013; Кондратьева, 2020
Вербально-логическое мышление	Hampshire et al., 2013

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведенного обзора, разработка парадигм для выявления “скрытого сознания” у пациентов с ХНС активно ведется на протяжении последних 20 лет и продолжается в настоящее время (обобщение рассмотренных исследований с использованием парадигм фМРТ приведено в табл. 3). Церебральная активация высокого порядка в ответ на пассивные парадигмы не является доказательством наличия у пациентов сохранного сознания, но позволяет широко охватить их остаточные когнитивные функции, выявить “скрытую корковую переработку” (Edlow et al., 2021) в разных модальностях, что может способствовать персонализированному подбору программ нейрокогнитивной реабилитации. Церебральная активация в ответ на активные парадигмы является указанием на присутствие сознания или его отдельных

компонентов у пациентов с ХНС, на наличие у них когнитивно-моторного разобщения, так как она не зависит от внешних стимулов и модулируется пациентом произвольно, что открывает путь к установлению коммуникации по типу интерфейса “мозг-компьютер” (Lule et al., 2013; Curley et al., 2018). Отдельно стоит отметить недавно описанные “натуралистические” пассивные парадигмы, которые могут стать ценным дополнением к выявлению “скрытого сознания”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белкин В.А.* Феномен когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания: дис. канд. мед. наук. Москва, 2021.
- Белкин В.А., Ильина К.А., Рябинкина Ю.В.* Феномен когнитивно-моторного разобщения среди пациентов с хроническими нарушениями

- сознания: литературный обзор. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021. 15 (3): 54–61.
<https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.6>
- Белкин В.А., Поздняков Д.Г., Белкин А.А.* Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. 11 (прил. 3): 46–51.
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-46-51>
- Кондратьева Е.А.* Структурно-функциональные, нейрогуморальные взаимосвязи и прогноз при различных клинико-неврологических паттернах течения хронических нарушений сознания: дис. докт. мед. наук. СПб., 2020.
- Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., Рябинкина Ю.В., Саморуков В.Ю., Домашенко М.А., Пряников И.В., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А.* Сложности клинической диагностики хронических нарушений сознания и рекомендации по клинико-инструментальной оценке пациентов после их выхода из комы. *Анестезиология и реаниматология*. 2017. 62 (6): 449–456.
<https://doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-6-449-456>
- Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С.* Вейвлет-синхронность вызванных ответов мозга при прослушивании реалистичных стимулов в прогнозе восстановления сознания. Сообщение 1. Вейвлет-синхронность при прослушивании инструментальной музыки. *Физиология человека*. 2017. 43 (6): С. 15–23.
<https://doi.org/10.7868/S0131164617060078>
- Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Захарова Н.Е., Машеров Е.Л., Щекутьев Г.А., Корниенко В.Н., Потапов А.А.* Длиннолатентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200 и P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011. 3: 8–15.
- Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С., Зигмантович А.С.* Особенности вызванных ответов мозга при прослушивании музыкальных отрывков и имен у пациентов в посттравматических бессознательных состояниях. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2016. 6 (2): 254–255.
- Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щеголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С., Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания.* Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020. 14 (1): 5–16.
<https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1>
- Портнова Г.В., Гладун К.В., Шарова Е.В., Иванецкий А.М.* Реакция мозга на действие эмоционально значимых стимулов у больных с черепно-мозговой травмой в стадиях угнетения и восстановления сознания. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013. 63 (6): 753–765.
<https://doi.org/10.7868/S0044467713060142>
- Фуфаева Е.В., Семенова Ж.Б., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Петряйкин А.В., Семенова Н.Ю., Сидорин С.В., Ушаков В.Л.* Применение функциональной магнитнорезонансной томографии в клинической практике у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой и гипоксическим повреждением мозга. *Ядерная физика и инжиниринг*. 2012. 3 (6): 519–519.
- Шарова Е.В.* Электрографические корреляты реакций мозга на афферентные стимулы при посткоматозных бессознательных состояниях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Физиология человека*. 2005. 31 (3): 5–15.
- Bardin J.C., Fins J.J., Katz D.I., Hersh J., Heier L.A., Tabetow K., Dyke J.P., Ballon D.J., Schiff N.D., Voss H.U.* Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*. 2011. 134 (3): 769–782.
<https://doi.org/10.1093/brain/awr005>
- Bardin J.C., Schiff N.D., Voss H.U.* Pattern classification of volitional functional magnetic resonance imaging responses in patients with severe brain injury. *Archives of neurology*. 2012. 69 (2): 176–181.
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.892>
- Bekinschtein T., Niklison J., Sigman L., Manes F., Leiguarda R., Armony J., Owen A., Carpintiero S., Olmos L.* Emotion processing in the minimally conscious state. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004. 75 (5): 788.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034876>
- Bekinschtein T., Tiberti C., Niklison J., Tamashiro M., Ron M., Carpintiero S., Villarreal M., Forcato C., Leiguarda R., Manes F.* Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005. 15 (3–4): 307–322.
<https://doi.org/10.1080/09602010443000443>
- Bekinschtein T., Manes F., Villarreal M., Owen A., Della-Maggiore V.* Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state.

- Frontiers in Human Neuroscience. 2011. 5 (5).
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00005>
- Bick A.S., Leker R.R., Ben-Hur T., Levin N.* Implementing novel imaging methods for improved diagnosis of disorder of consciousness patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013. 334 (1–2): 130–138.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.08.009>
- Bodien Y.G., Giacino J.T., Edlow B.L.* Functional MRI motor imagery tasks to detect command following in traumatic disorders of consciousness. *Frontiers in neurology*. 2017. 8 (688).
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00688>
- Boltzmann M., Schmidt S.B., Gutenbrunner C., Krauss J.K., Stangel M., Höglinger G.U., Wallesch C.-W., Münte T.F., Rollnik J.D.* Auditory stimulation modulates resting-state functional connectivity in unresponsive wakefulness syndrome patients. *Frontiers in Neurology*. 2021. 15 (554194).
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.554194>
- Boly M., Faymonville M.E., Peigneux P., Lambermont B., Damas P., Del Fiore G., Degueldre C., Franck G., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S.* Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Archives of neurology*. 2004. 61 (2): 233–238.
<https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.233>
- Boly M., Faymonville M.-E., Peigneux P., Lambermont B., Damas F., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S.* Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005. 15 (3–4): 283–289.
<https://doi.org/10.1080/09602010443000371>
- Boly M., Coleman M.R., Davis M.H., Hampshire A., Bor D., Moonen G., Maquet P.A., Pickard J.D., Laureys S., Owen A.M.* When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *NeuroImage*. 2007. 36 (3): 979–992.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.047>
- Boly M., Faymonville M.-E., Schnakers C., Peigneux P., Lambermont B., Phillips C., Lancellotti P., Luxen A., Lamy M., Moonen G., Maquet P., Laureys S.* Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *The Lancet Neurology*. 2008. 7 (11): 1013–1020.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70219-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70219-9)
- Bottnerhorn K.L., Flannery J.S., Boeving E.R., Riedel M.C., Eickhoff S.B., Sutherland M.T., Laird A.R.* Cooperating yet distinct brain networks engaged during naturalistic paradigms: a meta-analysis of functional MRI results. *Network Neuroscience*. 2019. 3: 27–48.
https://doi.org/10.1162/netn_a_00050
- Bruno M.-A., Vanhaudenhuyse A., Thibaut A., Moonen G., Laureys S.* From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *Journal of Neurology*. 2011. 258: 1373–1384.
<https://doi.org/10.1007/s00415-011-6114-x>
- Carrière M., Larroque S.K., Martial C., Bahri M.A., Aubinet C., Perrin F., Laureys S., Heine L.* An echo of consciousness: brain function during preferred music. *Brain Connectivity*. 2020. 10 (7): 385–395.
<https://doi.org/10.1089/brain.2020.0744>
- Chennu S., Finoia P., Kamau E., Monti M.M., Allanson J., Pickard J.D., Owen A.M., Bekinschtein T.A.* Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. *NeuroImage*. 2013. 3: 450–461.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.008>
- Coleman M.R., Rodd J.M., Davis M.H., Johnsrude I.S., Menon D.K., Pickard J.D., Owen A.M.* Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain*. 2007. 130 (10): 2494–2507.
<https://doi.org/10.1093/brain/awm170>
- Coleman M.R., Davis M.H., Rodd J.M., Robson T., Ali A., Owen A.M., Pickard J.D.* Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*. 2009. 132 (9): 2541–2552.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp183>
- Crone J.S., Ladurner G., Höller Y., Golaszewski S., Trinka E., Kronbichler M.* Deactivation of the default mode network as a marker of impaired consciousness: an fMRI study. *PLoS ONE* 6 (10): e26373.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026373>
- Cruse D., Chennu S., Chatelle S., Bekinschtein A., Fernández-Espejo D., Pickard J.D., Laureys S., Owen A.M.* Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *The Lancet*. 2011. 378 (9809): 2088–2094.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61224-5)
- Curley W.H., Forgacs P.B., Voss H.U., Conte M.M., Schiff N.D.* Characterization of EEG signals revealing covert cognition in the injured brain. *Brain*. 2018. 141 (5): 1404–1421.
<https://doi.org/10.1093/brain/awy070>
- Davis M.H., Coleman M.R., Absalom A.R., Rodd J.M., Johnsrude I.S., Matta B.F., Owen A.M., Menon D.K.* Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness. *PNAS*. 2007. 104 (41).
<https://doi.org/10.1073/pnas.0701309104>
- De Jong B.M., Willemsen A.T.M., Paans A.M.J.* Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1997.

- 99 (3): 213–216.
[https://doi.org/10.1016/S0303-8467\(97\)00024-3](https://doi.org/10.1016/S0303-8467(97)00024-3)
- Di H.B., Yu S.M., Weng X.C., Laureys S., Yu D., Li J.Q., Qin P.M., Zhu Y.H., Zhang S.Z., Chen Y.Z. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*. 2007. 68 (12): 895–899.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258544.79024.d0>
- Edlow B.L., Claassen J., Schiff N.D., Greer D.M. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nature Reviews Neurology*. 2021. 17: 135–156.
<https://doi.org/10.1038/s41582-020-00428-x>
- Edlow B., Fins J.J. Assessment of covert consciousness in the intensive care unit: clinical and ethical considerations. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2018. 33 (6): 424–434.
<https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000448>
- Edlow B.L., Chatelle C., Spencer C.A., Chu C.J., Bodien Y.G., O'Connor K.L., Hirschberg R.E., Hochberg L.R., Giacino J.T., Rosenthal E.S., Wu O. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury. *Brain*. 2017. 140 (9): 2399–2414.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx176>
- Fernández-Espejo D., Junqué C., Vendrell P., Bernabeu M., Roig T., Bargalló N., Mercader J.M. Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. 2008. *Brain Injury*. 22 (11): 882–890.
<https://doi.org/10.1080/02699050802403573>
- Fernández-Espejo D., Junque C., Cruse D., Bernabeu M., Roig-Rovira T., Fábregas N., Rivas E., Mercader J.M. Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state. *BMC Neurology*. 2010. 10 (77).
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-77>
- Fernández-Espejo D., Owen A. Detecting awareness after severe brain injury. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013. 14: 801–809.
<https://doi.org/10.1038/nrn3608>
- Forgacs P.B., Conte M.M., Fridman E.A., Voss H.U., Victor J.D., Schiff N.D. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Annals of Neurology*. 2014. 76: 869–79.
<https://doi.org/10.1002/ana.24283>
- Giacino J.T., Ashwal S., Childs N., Cranford R., Jennett B., Katz D.I., Kelly J.P., Rosenberg J.H., Whyte J., Zafonte R.D., Zasler N.D. The minimally conscious state Definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002. 58: 349–353.
<https://doi.org/10.1212/WNL.58.3.349>
- Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. № 12 (85): 2020–2029.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.02.033>
- Giacino J.T., Hirsch J., Schiff N., Laureys S. Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2006. 87 (12): 67–76.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.07.272>
- Giacino J.T., Schnakers C., Rodríguez-Moreno D., Kalmar K., Schiff N., Hirsch J. Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool's gold? *Progress in Brain Research*. 2009. 177: 33–48.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17704-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17704-X)
- Gibson R.M., Fernández-Espejo D., González-Lara L.E., Kwan B.Y., Lee D.H., Owen A.M., Cruse D. Multiple tasks and neuroimaging modalities increase the likelihood of detecting covert awareness in patients with disorders of consciousness. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014. 8 (950).
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00950>
- Hampshire A., Parkin B.L., Cusack R., Fernández-Espejo D., Allanson J., Kamau E., Pickard J.D., Owen A.M. Assessing residual reasoning ability in overtly non-communicative patients using fMRI. *NeuroImage*. 2013. 2: 174–183.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.11.008>
- Haugg A., Cusack R., González-Lara L.E., Sorger B., Owen A.M., Naci L. Do patients thought to lack consciousness retain the capacity for internal as well as external awareness? *Frontiers Neurology*. 2018. 9: 1–13.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00492>
- Heilmann V., Lippert-Grüner M., Rommel T., Wedekind C. Abnormal functional MRI BOLD contrast in the vegetative state after severe traumatic brain injury. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2010. 33 (2): 151–157.
<https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e328331c5b3>
- Heine L., Castro M., Martial C., Tillmann B., Laureys S., Perrin F. Exploration of functional connectivity during preferred music stimulation in patients with disorders of consciousness. *Frontiers in Psychology*. 2015. 6 (1704).
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01704>
- Hirsch J., Ruge M.I., Kim K.H.S., Correa D.D., Victor J.D., Relkin N.R., Labar D.R., Krol G., Bilsky M.H., Souweidane M.M. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery*. 2000. 47 (3): 711–722.
<https://doi.org/10.1097/000>
- Hirsch J., Rodríguez Moreno D., Kim K.H.S. Interconnected large-scale systems for three fundamental cognitive tasks revealed by fMRI. *Journal of Cog-*

- nitive Neuroscience. 2001. 13 (3): 389–405. 2001. <https://doi.org/10.1162/08989290151137421>
- Huang Z., Dai R., Wu X., Yang Z., Liu D., Hu J., Gao L., Tang W., Mao Y., Jin Y., Wu X., Liu B., Zhang Y., Lu L., Laureys S., Weng X., Northoff G. The self and its resting state in consciousness: an investigation of the vegetative state. *Human Brain Mapping*. 2014. 35: 1997–2008. <https://doi.org/10.1002/hbm.22308>
- Iazeva L.G., Legostaeva L.A., Zimin A.A., Sergeev D.V., Domashenko M.A., Samorukov V.Y., Yusupova D.G., Ryabinkina J.V., Suponeva N.A., Piradov M.A., Boddien Y.G., Giacino J.T. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury*. 2018. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1539248>
- Jennett B., Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*. 1972. 1 (7753): 734–737. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)90242-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)90242-5)
- Kassubek J., Juengling F.D., Els T., Spreer J., Herpers M., Krause T., Moser E., Lücking C.H. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H₂O PET study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2003. 212: 85–91. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(03\)00106-0](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(03)00106-0)
- Kazazian K., Norton L., Laforge G., Abdalmalak A., Gofton T.E., Debicki D., Slessarev M., Hollywood S., Lawrence K.S., Owen A.M. Improving diagnosis and prognosis in acute severe brain injury: a multimodal imaging protocol. *Frontiers Neurology*. 2021. 12: 757219. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.757219>
- Kondziella D., Bender A., Diserens K., van Erp W., Estraneo A., Formisano R., Laureys S., Naccache L., Ozturk S., Rohaut B., Sitt J.D., Stender J., Tiainen N., Rossetti A.O., Gosseries O., Chatelle C. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. 2020. 27 (5): 741–756. <https://doi.org/10.1111/ene.14151>
- Kondziella D., Friberg C.K., Frokjaer V.G., Fabricius M., Møller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016. 87 (5): 485–492. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310958>
- Kotchoubey B., Yu T., Mueller F., Vogel D., Veser S., Lang S. True or False? Activations of language-related areas in patients with disorders of consciousness. *Current Pharmaceutical Design*. 2014. 20 (26): 4239–4247 (9).
- Kremer S., Nicolas-Ong C., Schunck T., Schenck M., Collange O., Mutschler V., Namer I.J., Dietemann J.-L., Delon-Martin C., Schneider F. Usefulness of functional MRI associated with PET scan and evoked potentials in the evaluation of brain functions after severe brain injury: preliminary results. *Journal of Neuroradiology*. 2010. 37 (3): 159–66. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2009.07.003>
- Lang S., Yu T., Markl A., Müller F., Kotchoubey B. Hearing others' pain: neural activity related to empathy. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*. 2011. 11: 386–395. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0035-0>
- Laureys S., Faymonville M.-E., Degueldre C., Del Fiore G., Damas P., Lambermont B., Janssens N., Aerts J., Franck G., Luxen A., Moonen G., Lamy M., Maquet P. Auditory processing in the vegetative state. *Brain*. 2000. 123 (8): 1589–1601. <https://doi.org/10.1093/brain/123.8.1589>
- Laureys S., Faymonville M.E., Peigneux P., Damas P., Lambermont B., Del Fiore G., Degueldre C., Aerts J., Luxen A., Franck G., Lamy M., Moonen G., Maquet P. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *NeuroImage*. 2002. 17 (2): 732–741. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1236>
- Laureys S., Perrin F., Faymonville M.-E., Schnakers C., Boly M., Bartsch V., Majerus S., Moonen G., Maquet P. Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*. 2004. 63 (5): 916–918. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000137421.30792.9B>
- Laureys S., Perrin F., Brédart S. Self-consciousness in non-communicative patients. *Consciousness and Cognition*. 2007. 16 (3): 722–741. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2007.04.004>
- Laureys S., Celesia G.G., Cohadon F., Lavrijzen J., León-Carrión J., Sannita W.G., Szabon L., Schmutzhard E., von Wild K.R., Zeman A., Dolce G., the European Task Force on Disorders of Consciousness. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine*. 2010. 8 (68). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-68>
- Li L., Kang X.-G., Qi S., Xu X.-X., Xiong L.-Z., Zhao G., Yin H., Jiang W. Brain response to thermal stimulation predicts outcome of patients with chronic disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*. 2015. 126 (8): 1539–1547. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.10.148>
- Liang X., Kuhlmann L., Johnston L., Grayden D., Vögin S., Crossley R., Fuller K., Lourens M., Cook M.J. Extending communication for patients with disorders of consciousness. *Journal of Neuroimaging*. 2012. 24: 31–38. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2012.00744.x>
- Lulé D., Noirhomme Q., Kleih S.C., Chatelle C., Halder S., Demertzi A., Bruno M.-A., Gosseries O., Vanhauzenhuyse A., Schnakers C., Thonnard M., Soddu A., Kübler A., Laureys S. Probing command following in patients with disorders of consciousness.

- ness using a brain–computer interface. *Clinical Neurophysiology*. 2012. 124 (1): 101–106.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.04.030>
- Menon D.K., Owen A.M., Williams E.J., Minhas P.S., Allen C.M.C., Boniface S.J., Pickard J.D.* Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet*. 1998. 352: 200.
- Monti M.M., Coleman M.R., Owen A.M.* Neuroimaging and the vegetative state: Resolving the behavioral assessment dilemma? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009. 1157: 81–89.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.04121.x>
- Monti M.M., Vanhaudenhuyse A., Coleman M.R., Boly M., Pickard J.D., Tshibanda L., Owen A.M., Laureys S.* Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *The New England Journal of Medicine*. 2010. 362 (7): 579–589.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905370>
- Monti M.M., Pickard J.D., Owen A.M.* Visual cognition in disorders of consciousness: from V1 to top-down attention. *Human Brain Mapping*. 2012.
<https://doi.org/10.1002/hbm.21507>
- Monti M.M., Rosenberg M., Finoia P., Kamau E., Pickard J.D., Owen A.M.* Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness. *Neurology*. 2015. 84 (2): 167–173.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001123>
- Moritz C.H., Rowley H.A., Houghton V.M., Swartz K.R., Jones J., Badie B.* Functional MR imaging assessment of a non-responsive brain injured patient. *Magnetic Resonance Imaging*. 2001. 19 (8): 1129–1132.
[https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(01\)00432-5](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(01)00432-5)
- Naci L., Owen A.M.* Making every word count for nonresponsive patients. *JAMA Neurology*. 2013a. 70 (10): 1235–1241.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3686>
- Naci L., Cusack R., Jia V.Z., Owen A.M.* The brain’s silent messenger: using selective attention to decode human thought for brain-based communication. *Journal of Neuroscience*. 2013b. 33 (22): 9385–9393.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5577-12.2013>
- Naci L., Cusack R., Anello M., Owen A.M.* A common neural code for similar conscious experiences in different individuals. *PANS*. 2014. 111: 14277–14282.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1407007111>
- Naci L., Sinai L., Owen A.M.* Detecting and interpreting conscious experiences in behaviorally non-responsive patients. *NeuroImage*. 2017a. 145 (B): 304–313.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.059>
- Naci L., Graham M., Owen A.M., Weijer C.* Covert narrative capacity: Mental life in patients thought to lack consciousness. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2017b. 4 (1): 61–70.
<https://doi.org/10.1002/acn3.376>
- Nigri A., Ferraro S., Bruzzone M.G., Nava S., D’Incerti L., Bertolino N., Sattin D., Leonardi M., Lundström J.N.* Central olfactory processing in patients with disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. 2016. 23: 605–612.
<https://doi.org/10.1111/ene.12907>
- Nigri A., Catricalà E., Ferraro S., Bruzzone M.G., D’Incerti L., Sattin D., Sebastiano D.R., Franceschetti S., Marotta G., Benti R., Leonardi M., Cappa S.F.* The neural correlates of lexical processing in disorders of consciousness. *Brain Imaging and Behavior*. 2017. 11: 1526–1537.
<https://doi.org/10.1007/s11682-016-9613-7>
- Okumura Y., Asano Y., Takenaka S., Fukuyama S., Yonezawa S., Kasuya Y., Shinoda J.* Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury. *Brain Injury*. 2014. 28 (7): 944–950.
<https://doi.org/10.3109/02699052.2014.888477>
- Owen A.* Into the Gray Zone: A Neuroscientist Explores the Border Between Life and Death. New York: Scribner. 2017.
- Owen A.M., Menon D.K., Johnsrude I.S., Bor D., Scott S.K., Manly T., Williams E.J., Mummery C., Pickard J.D.* Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state. 2002. *Neurocase*. 8 (5): 394–403.
<https://doi.org/10.1076/neur.8.4.394.16184>
- Owen A.M., Coleman M.R., Menon D.K., Berry E.L., Johnsrude I.S., Rodd J.M., Davis M.H., Pickard J.D.* Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state. *Progress in Brain Research*. 2005a. 150: 457–608.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50032-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50032-3)
- Owen A.M., Coleman M.R., Menon D.K., Johnsrude I.S., Rodd J.M., Davis M.H., Taylor K., Pickard J.D.* Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined pet and fMRI study. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2005b. 15 (3–4): 290–306.
<https://doi.org/10.1080/096020104433000579>
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D.* Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006. 313: 1402.
<https://doi.org/10.1126/science.1130197>
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D.* Response to comments on “Detecting awareness in the vegetative state”. *Science*. 2007. 315: 1221.
<https://doi.org/10.1126/science.1135583>
- Owen A.M., Coleman M.R., Boly M., Davis M.H., Laureys S., Pickard J.D.* Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state. *Archives of neurology*. 2007b.

- 64 (8): 1098–1102.
<https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1098>
- Owen A.M., Coleman M.R. Detecting awareness in the vegetative state. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008. 129: 130–138.
<https://doi.org/0.1196/annals.1417.018>
- Qin P., Di H., Liu Y., Yu S., Gong Q., Duncan N., Weng X., Laureys S., Northoff G. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Human Brain Mapping*. 2010. 31 (12): 1993–2002.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20989>
- Rodriguez-Moreno D., Schiff N.D., Giacino J., Kalmar K., Hirsch J. A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurology*. 2010. 75 (21): 1871–1878.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181feb259>
- Schiff N.D., Rodriguez-Moreno D., Kamal A., Kim K.H.S., Giacino J.T., Plum F., Hirsch J. fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology*. 2005. 64 (3): 514–523.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000150883.10285.44>
- Schiff N.D. Multimodal neuroimaging approaches to disorders of consciousness. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2006. 21 (5): 388–397.
- Schiff N.D. Cognitive motor dissociation. Following severe brain injuries. *JAMA Neurology*. 2015. 72 (12): 1413–1415.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2899>
- Schnakers C., Bauer C., Formisano R., Noé E., Llorens R., Lejeune N., Farisco M., Teixeira L., Morrissey A.M., De Marco S., Veeramuthu V., Iliina K., Edlow B.L., Gosseries O., Zandalasini M., De Bellis F., Thibaut A., Estraneo A. What names for covert awareness? A systematic review. *Frontiers Human Neuroscience*. 2022 16 (971315).
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.971315>
- Sharon H., Pasternak Y., Ben Simon E., Gruberger M., Giladi N., Krimchanski B.Z., Hassin D., Hendler T. Emotional processing of personally familiar faces in the vegetative state. *PLoS One*. 2013. 8 (9): e74711.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074711>
- Silva S., Alacoque X., Fourcade O., Samii K., Marque P., Woods R., Mazziotta J., Chollet F., Loubinoux I. Wakefulness and loss of awareness brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*. 2010. 74 (4): 313–320.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c1bcd96>
- Sinai L., Owen A.M., Naci L. Mapping preserved real-world cognition in severely brain-injured patients. *Frontiers in Bioscience*. 2017. 22: 815–823.
<https://doi.org/10.2741/4518>
- Skibsted A.P., Amiri M., Fisher P.M., Sidaros A., Hribljan M.C., Larsen V.A., Højgaard J.L., Nikolic M., Hauerberg J., Fabricius M.E., Knudsen G.M., Moller K., Kondziella D. Consciousness in Neurocritical Care Cohort Study using fMRI and EEG (CONNECT-ME): protocol for a longitudinal prospective study and a tertiary clinical care service. *Frontiers in neurology*. 2018. 9: 1012.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01012>
- Staffen W., Kronbichler M., Aichhorn M., Mair A., Ladurner G. Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006. 77: 1383–1384.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.095166>
- Stender J., Gosseries O., Bruno M.-A., Charland-Verville V., Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Chatelle C., Thonnard M., Thibaut A., Heine L., Soddu A., Boly M., Schnakers C., Gjedde A., Laureys S. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *The Lancet*. 2014. 384 (9942): 514–522.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60042-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60042-8)
- Tomaiuolo F., Cecchetti L., Gibson R., Logi F., Owen A., Malasoma F., Cozza S., Pietrini P., Ricciardi E. Progression from vegetative to minimally conscious state is associated with changes in brain neural response to passive tasks: a longitudinal single-case functional MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2016. 22 (6): 620–630.
<https://doi.org/10.1017/S1355617716000485>
- Vogel D., Markl A., Yu T., Kotchoubey B., Lang S., Müller F. Can mental imagery functional magnetic resonance imaging predict recovery in patients with disorders of consciousness? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013. 94 (10): 1891–1898.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.053>
- Wang F., Di H., Hu X., Jing S., Thibaut A., Perri C.D., Huang W., Nie Y., Schnakers C., Laureys S. Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state. *BMC Medicine*. 2015. 13 (83).
<https://doi.org/10.1186/s12916-015-0330-7>
- Yu T., Lang S., Vogel D., Markl A., Müller F., Kotchoubey B. Patients with unresponsive wakefulness syndrome respond to the pain cries of other people. *Neurology*. 2013. 80 (4): 345–352.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0846>
- Zhu J., Wu X., Gao L., Mao Y., Zhong P., Tang W., Zhou L. Cortical activity after emotional visual stimulation in minimally conscious state patients. *Journal of Neurotrauma*. 26 (5): 677–688.
<https://doi.org/10.1089/neu.2008.0691>

DETECTING PHENOMENON OF “COVERT COGNITION” IN PATIENTS WITH CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS: A REVIEW OF fMRI DATA WITH PARADIGMS

A. N. Cherkasova^{a, b, #}, K. A. Yatsko^{b, c}, M. S. Kovyazina^{a, b, d}, N. A. Varako^{a, b, d}, E. I. Kremneva^b, Y. V. Ryabinkina^b, N. A. Suponeva^b, and M. A. Piradov^b

^aLomonosov Moscow State University, Faculty of Psychology, Moscow, Russia

^bResearch Center of Neurology, Moscow, Russia

^cLomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russia

^dPsychological Institute of the Russian Academy of Education, Moscow, Russia

[#]e-mail: cherka.sova@mail.ru

In recent decades, the use of instrumental methods has significantly expanded the diagnosis of signs of consciousness in patients with chronic disorders of consciousness (DOC). The phenomenon of “covert cognition” was described with their help. This review highlights studies on the detection of “covert cognition” in patients with DOC using functional magnetic resonance imaging. Most types of passive and active paradigms used for this purpose are analyzed and systematized. Special attention is paid to an integrated approach with a combination of different paradigms and research methods. The importance of detecting the phenomenon of “covert cognition” for the neurorehabilitation of patients with DOC is emphasized.

Keywords: consciousness, chronic disorders of consciousness, vegetative state, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, covert cognition, cognitive motor dissociation, functional magnetic resonance imaging

УДК 612.82+612.84

ДОРЗАЛЬНОЕ ЯДРО НАРУЖНОГО КОЛЕНЧАТОГО ТЕЛА: АНАТОМИЯ, ГИСТОЛОГИЯ, ОНТОГЕНЕЗ

© 2023 г. А. А. Михалкин¹, Н. С. Меркульева¹, *

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

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

Поступила в редакцию 17.12.2022 г.

После доработки 24.02.2023 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

Обзор посвящен структуре и функции основного зрительного таламического ядра — дорзального наружного коленчатого тела — и его формированию во время пренатального и постнатального онтогенеза. Также обзревается структура и развитие связанных с ядром ганглиозных клеток сетчатки и нейронов первичной зрительной коры, ретино-геникулятных, геникуло-корковых и корково-геникулятных связей. Отдельное внимание уделено морфофункциональным различиям между элементами трех проводящих каналов: X, Y и W, а также различиям в развитии разных слоев дорзального ядра наружного коленчатого тела. Рассмотрены исследования, проведенные на классическом объекте — кошке.

Ключевые слова: дорзальное ядро наружного коленчатого тела, онтогенез, зрение, X-, Y- и W-каналы, слои А, слои С, кошка

DOI: 10.31857/S0044467723030103, EDN: TTNUKW

Основной объем зрительных афферентов у большинства млекопитающих с высокоорганизованным зрением проецируется в зрительные ядра таламуса, основным из которых является дорзальное ядро наружного коленчатого тела (НКТд). Золотой век интереса к этому ядру пришелся на начало 60-х—конец 90-х гг. прошлого века, и большинство этих работ было выполнено на кошке. В нынешнем веке произошло значительное усиление внимания к этической стороне физиологического эксперимента, что не может не радовать; однако одним из следствий стало снижение числа работ, выполняемых на этой животной модели. На настоящий момент большинство работ в обозреваемой тематике проводят с использованием модели грызунов; а в отряде *Carnivora* на смену кошке пришел хорек. При этом значительная часть данных, полученных на кошке, не повторена на иных животных моделях; а огромный объем информации, получаемый сегодня с использованием растущей мощи молекулярно-генетических методов, очевидно, не был получен ранее при изучении кошки. Таким образом, существует определенный разрыв между знанием об анатомии и гистологии НКТд, базо-

вых электрофизиологических свойств его нейронов, и информацией о синтезе тех или иных молекулярных маркеров, работе отдельных генов в норме и при модификации зрительного опыта. В соответствии с этим в первой части обзора представлены базовые данные о развитии анатомии, гистологии и физиологии НКТд, полученные на кошке, тогда как во второй — представления о молекулярно-генетических механизмах развития НКТд, полученных, главным образом, с использованием модели грызунов.

1. Макро- и микроанатомия наружного коленчатого тела

Анатомия НКТд различается в ряду млекопитающих (Manger et al., 2010), при этом общим остается ламинарное (слоистое) строение (визуализированное как с помощью общих гистологических, так и специальных иммуногистохимических методов), которое выявлено у представителей отряда приматы (Doty et al., 1966; Kageyama, Wong-Riley, 1984; Xu et al., 2001), хищные (Kageyama, Wong-Riley, 1984; Zahs, Stryker, 1985; Najdzion et al., 2009), включая ластоногих (Turner et al., 2017), гры-

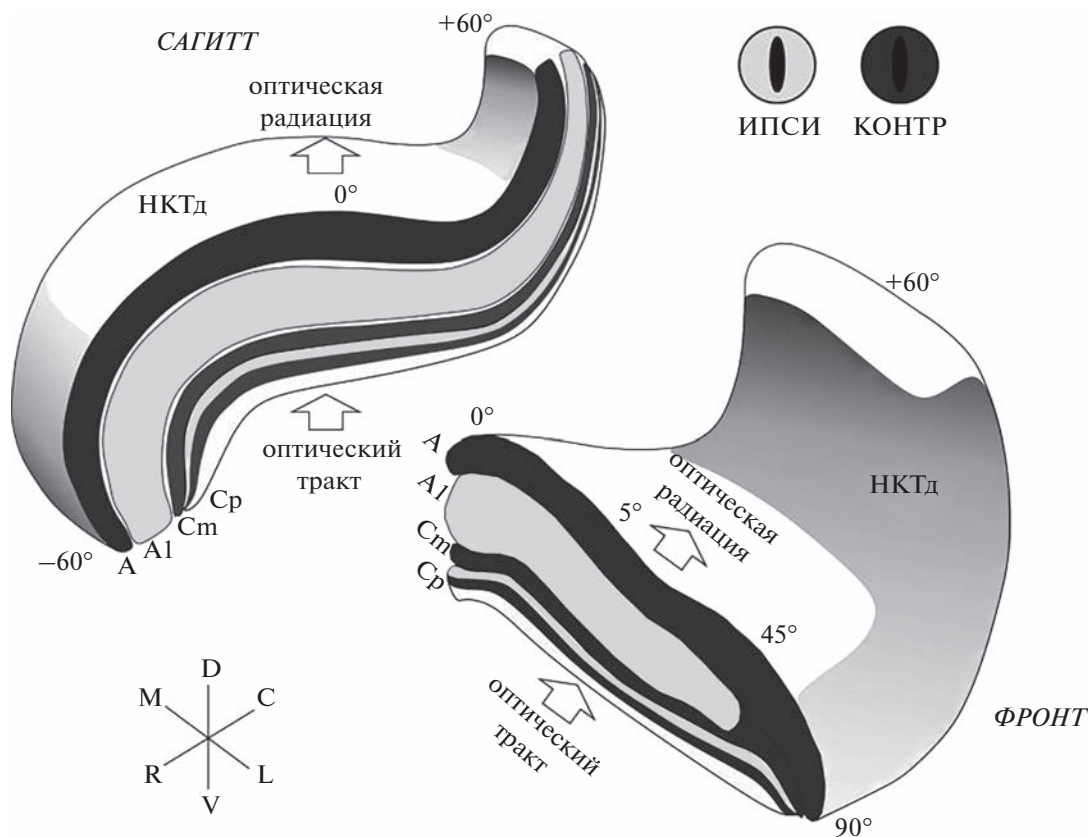


Рис. 1. Общая схема топика дорзального ядра наружного колленчатого тела (LGNd). Показаны представители контралатерального (темно-серый) и ипсилатерального (светло-серый) глаз, а также грубая ретинотопическая схема в градусах поля зрения: вдоль представления вертикали (на сагиттальной плоскости, *САГИТТ*) и горизонтали (на фронтальной плоскости, *ФРОНТ*). Стрелками отмечено направление зрительного потока: через оптический тракт – в зрительные ядра и через оптическую радиацию – в зрительную кору. А, А1, Сm, Сp – слои LGNd; D, V, M, L, R, C – дорзальный, вентральный, медиальный, латеральный, ростральный и каудальный полюса головного мозга.

Fig. 1. Scheme of the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd). The representation of a contralateral (dark-gray) and ipsilateral (light-gray) eye are shown. Rough retinotopic map is shown along vertical (in sagittal plane, *САГИТТ*) and horizontal (in frontal plane, *ФРОНТ*) meridians' representation in degrees of the visual field. Arrows indicate direction of the visual information flow from the optical tract through the thalamic visual nucleus to the optical radiation going to the primary visual cortex. A, A1, Cm, Cp – layers of НКТд; D, V, M, L, R, C – dorsal, ventral, medial, lateral, rostral, and caudal.

зуны (Reese, 1988; Grubb, Thompson, 2004; Najdzion et al., 2009), зайцеобразные (Najdzion et al., 2009), копытные (Clarke et al., 1988), сумчатые (Sanderson et al., 1984). В данном обзоре мы рассмотрим строение и развитие НКТд хищных на примере кошки – классического модельного объекта для изучения функции зрения.

Слои НКТд у кошки именуются (с дорзального по вентральный) А, А1, Сm, С1, С2, С3. Слои также подразделяют на крупноклеточные (магноцеллюлярные): А, А1 и С крупноклеточный (Сm) и мелкоклеточные (парвоцеллюлярные): С1, С2, С3, иначе, Сp слои

(Payne, Peters, 2002) (рис. 1). Крупноклеточные А-слои гораздо толще С-слоев, границы между ними легко просматриваются. Ретинальные входы из разных глаз в слоях НКТд чередуются: слои А, Сm, С2 получают входы из назальной контралатеральной сетчатки; слои А1, С1 – из темпоральной ипсилатеральной сетчатки; а слой С3 не имеет ретинальных входов (Graham, 1977; Guillery et al., 1980).

К вентральной поверхности НКТд через оптический тракт приходят ретино-геникулятные волокна, а с дорзальной поверхности ядра через оптическую радиацию выходят ге-

никуло-корковые волокна. Входящие ретинальные волокна упорядочены в соответствии с их ретинотопикой и плотно ветвятся при входе в соответствующий слой НКТд, занимая примерно 0.3 мм в медиолатеральном и 0.5 мм в рострокаудальном направлении (Szentágothai, 1973). Ретинальные волокна, представляющие одну и ту же часть поля зрения разных сетчаток, в соседних слоях выровнены друг относительно друга и формируют единую колонку, проходящую через всю толщу НКТд (Tello, 1904; Nayhow, 1958; Bishop et al., 1962; Szentágothai, 1973). На этой анатомической основе сформированы функциональные проекционные колонки (Sanderson, 1971b; Szentágothai, 1983), в пределах которых нейроны имеют близко расположенные рецептивные поля. В центральной части НКТд для проекционных колонок показаны: 1) ростральный уклон по отношению к границе между слоями (около 40° – замерен нами по представленным в статье иллюстрациям) в сагиттальной плоскости (Bishop et al., 1962; Sanderson, 1971a); 2) ориентация под прямым углом (90°) к границам между слоями – во фронтальной плоскости (Bishop et al., 1962; Eysel, Wolfhard, 1983) (но также есть данные и об их медиальном уклоне (45°) (Sanderson, 1971a)). В свою очередь, ретинотопическая организация НКТд и угол наклона проекционных колонок влияют на морфометрические особенности нейронов А-слоев НКТд, у многих из которых ориентация сомы и дендритного древа релейных нейронов повторяет угол наклона проекционных колонок (Friedlander et al., 1979, 1981; Mikhalkin, Merkulyeva, 2021) (рис. 2 (б)).

Клеточный состав дорзального наружного колленчатого тела. Как уже было сказано в одном из предыдущих обзоров (Меркульева, 2019), существует несколько классификаций нейронов НКТд, основанных на их морфологических особенностях и/или функциональных характеристиках.

Классификация R. W. Guillery. Наиболее старая классификация была предложена R. W. Guillery (Guillery, 1966), который подразделил релейные нейроны НКТд на 4 типа. Нейроны I типа – наиболее крупные с радиально расходящимися дендритами, свободно пересекающими границы между слоями. Нейроны II типа имеют сому среднего размера, а их дендритное древо ветвится, главным образом, перпендикулярно границе между слоями. Отличительными особенностями данных

нейронов являются: 1) ветвление дендритов в пределах слоя залегания сомы; 2) наличие коротких плотно упакованных отростков, располагающихся близко к местам ветвления дендритов и напоминающим виноградные грозди (*grape-like*). Нейроны I и II типов локализируются главным образом в крупноклеточных слоях НКТд. Нейроны III типа имеют наименьший размер сомы среди прочих типов, тонкие извилистые дендриты со множеством коротких отростков и аксоны, не выходящие за пределы своего слоя. Эти нейроны встречаются в НКТд повсеместно. Нейроны IV типа преимущественно локализируются в вентральных слоях НКТд, имеют сому среднего размера и дендриты, ориентированные параллельно слоям. Клетки I, II и IV типов являются релейными, их аксоны восходят в зрительную кору, клетки III типа могут быть как интернейронами, так и релейными клетками (Friedlander et al., 1981). Важно отметить, что эти четыре типа нейронов, как полагал сам автор классификации, описывают только 60% клеток НКТд, остальные 40% имеют смешанные характеристики и не могут быть четко причислены к одному из вышеописанных типов (Guillery, 1966).

X-Y-W классификация¹. По аналогии с ганглиозными клетками сетчатки, релейные нейроны НКТд подразделяют на X, Y, и W типы. Для определения принадлежности клетки к тому или иному типу оценивают такие ее электрофизиологические параметры, такие как размер рецептивного поля, скорость ответа на стимуляцию хиазмы, линейность пространственной суммации (Wilson et al., 1976; Friedlander et al., 1981; Stanford et al., 1981).

Для Y- и W-нейронов характерен относительно большой размер рецептивного поля, напротив, X-нейроны обладают наименьшими рецептивными полями при условии их замера в одном и том же ретинотопическом представителе (Hoffmann et al., 1972; Wilson et al., 1976; Friedlander et al., 1981). Рецептивные поля нейронов всех типов увеличиваются от представительства центра к периферии поля зрения (Hoffmann et al., 1972). Скорость ответа на электрическую стимуля-

¹ Основы X-Y-W классификации были представлены ранее (Меркульева, 2019). В данном обзоре основной объем информации о строении и развитии НКТд будет связан с нейронами Y и X типов, поскольку информация о развитии W-нейронов скудна.

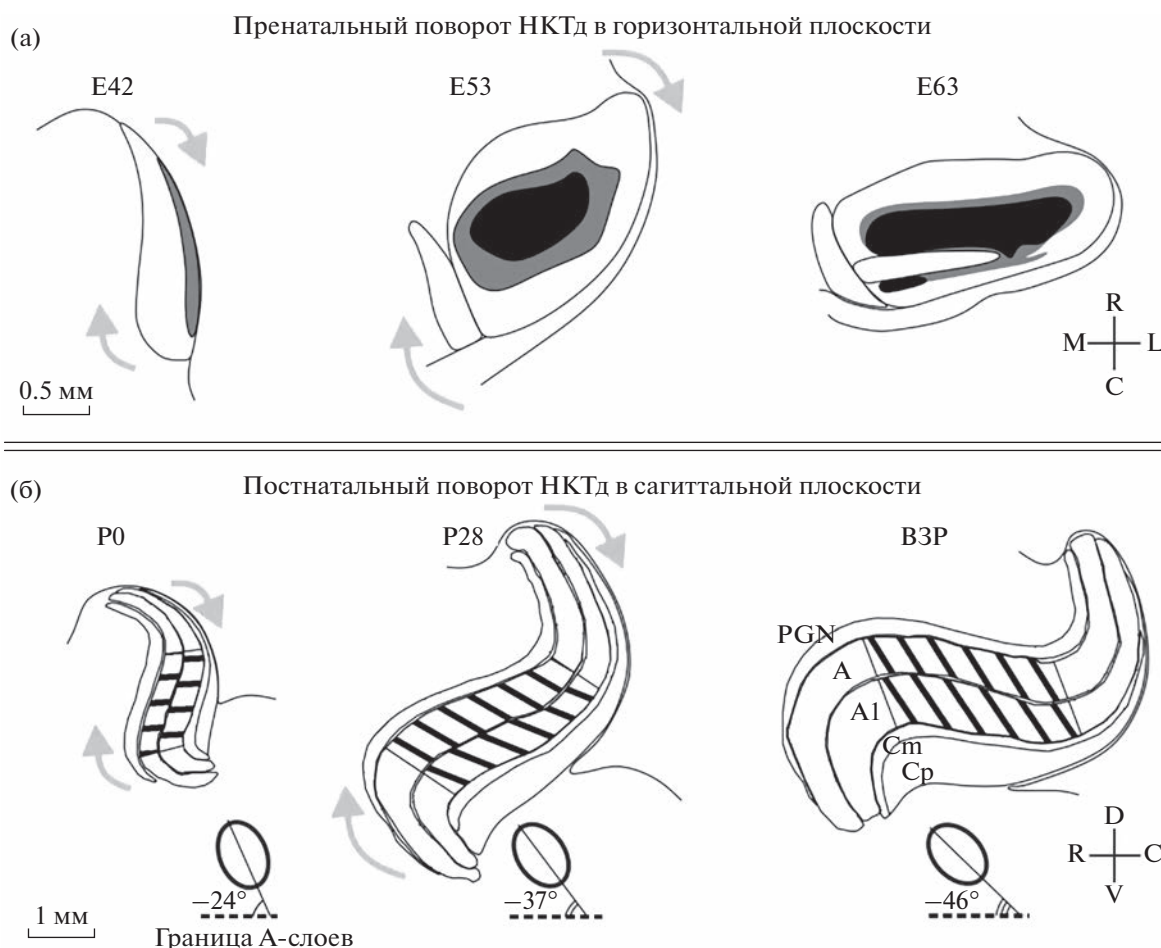


Рис. 2. Поворот дорзального наружного колленчатого тела (LGNd) кошки относительно базовых координат мозга в ходе развития. (a) – пренатальный поворот НКТд в горизонтальной плоскости; E42, E53, E63 – дни пренатального/эмбрионального развития; черным и белым показана локализация ипсилатеральных и контралатеральных ретиногенукулятных проекций соответственно, серым показаны смешанные проекции (б) – постнатальный поворот НКТд в сагиттальной плоскости (по Elgeti et al., 1976); средний угол наклона сомы релейных нейронов А-слоев НКТд относительно межслойной границы отмечен штриховкой, а также схематически показан на нижних вставках в соответствии с (Mikhalkin, Merkulyeva, 2021); P0, P28 – дни постнатального развития, B3P – взрослые животные; A, A1, Cm, Cp – слои НКТд; PGN – перигенукулярное ядро; D, V, M, L, R, C – дорзальный, вентральный, медиальный, латеральный, ростральный и каудальный полюса головного мозга.

Fig. 2. Rotation of the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) of the cat relative to the basic brain coordinates during development. (a) – prenatal rotation of НКТд in horizontal plane; E42, E53, E63 – days of the prenatal/embryonal development; black – ipsilateral, white – contralateral, gray – intermixed retinal projections. (б) – postnatal rotation of НКТд in sagittal plane (Elgeti et al., 1976); oblique lines and inserts below НКТд – the average angle of the soma inclination of relay neurons in A-layers relative to the interlaminar border (Mikhalkin, Merkulyeva, 2021); P0, P28 – days of postnatal development, B3P – adult animals; A, A1, Cm, Cp – layers of НКТд; PGN – perigeniculate nucleus; D, V, M, L, R, C – dorsal, ventral, medial, lateral, rostral, and caudal.

цию хиазмы минимальна у Y-нейронов, X-нейроны имеют промежуточные значения, и W-нейроны характеризуются наиболее долгой задержкой ответа на стимуляцию (Hoffmann et al., 1972; Wilson et al., 1976). Однако, стоит отметить, что по крайней мере X-и Y-популяции нейронов могут пересекаться по

вышеописанным параметрам. Определяющим критерием для их разделения является линейность и нелинейность ответа на предъявляемый стимул (Enroth-Cugell, Robson, 1966; Shapley, Hochstein, 1975; Derrington, Fuchs, 1979). В первом случае можно найти такое соотношение темных и светлых зон

стимула, когда возбуждение становится равно торможению и клетка не отвечает на появление такого стимула в ее рецептивном поле, а в случае с нелинейным ответом такого положения найти невозможно (Enroth-Cugell, Robson, 1984). Линейные свойства ответа присущи как X-, так и Y-нейронам, а нелинейные — особенность Y-клеток (Enroth-Cugell, Robson, 1966; Shapley, Hochstein, 1975; Derrington, Fuchs, 1979; Enroth-Cugell et al., 1983). W-клетки включают в себя как клетки с линейным, так и с нелинейным ответом (Enroth-Cugell et al., 1983), и определяющей для них является скорость проведения нервного импульса (Wilson et al., 1976).

По морфометрическим параметрам Y-нейроны — это клетки наибольшего размера с ярко выраженным набором черт клеток I-го типа, однако они также могут разделять часть характеристик клеток II-го типа по Guillery (Friedlander et al., 1981; Stanford et al., 1981). Нейроны X-типа обладают сомой среднего размера, их морфология совпадает с клетками II–III-го типов (Friedlander et al., 1981; Stanford et al., 1981). Нейроны W-типа совпадают по характеристикам с нейронами IV типа (Friedlander et al., 1981; Stanford et al., 1981).

Распределение X-, Y-, W-нейронов также различно: X- и Y-нейроны приурочены к крупноклеточным, а W-нейроны — к мелко-клеточным слоям НКТд. В наиболее широких слоях А и А1 НКТд доля Y-нейронов по отношению к X-нейронам растет от периферии центра поля зрения к периферии (с 34 до 73%) (Hoffmann et al., 1972; LeVay, Ferster, 1977). Кроме того, Y-нейроны тяготеют к границам А-слоев, X-нейроны — к их центрам (Mitzdorf, Singer, 1977; Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986).

ON-OFF классификация. Еще на заре изучения электрофизиологических свойств зрительных нейронов последние были подразделены на два основных типа: ON-клетки, реагирующие на включение света, и OFF-клетки, реагирующие на его выключение (Hartline, 1938), что позднее было объяснено строением их рецептивного поля, которое имеет либо возбуждающий центр и тормозную периферию (ON тип), либо наоборот (OFF тип) (Kuffler, 1953; Enroth-Cugell, Robson, 1966). В электрофизиологических исследованиях показано, что у кошки нейроны Y-ON типа численно доминируют в верхней части слоев А и А1, нейроны Y-OFF типа — в нижних частях этих слоев. X-ON

нейроны слоя А численно доминируют в его верхней части, а X-OFF нейроны — в его нижней части; в слое А1 X-клетки обоих подтипов распределены равномерно (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986, 1987; Bowling, Caverhill, 1989). Это отличается от четких OFF и ON подслоев в НКТд хорька (Zahs, Stryker, 1985), норки (Le Vay, McConnell, 1982), тупайи (Le Vay, McConnell, 1982).

Lagged-non-lagged классификация. X- и Y-нейроны НКТд также подразделяют на так называемые “запаздывающие” (*lagged*) и “не запаздывающие” (*non-lagged*) подтипы, согласно делению D.N. Mastronarde (Mastronarde, 1987). “Запаздывающие” нейроны реагируют на зрительную стимуляцию первичным торможением, что является причиной временной задержки основной волны импульсации (Mastronarde, 1987; Humphrey, Weller, 1988a; Saul, 2008). Пока не получено достоверных данных в пользу различной пространственной локализации “запаздывающих” и “не запаздывающих” нейронов как по разным слоям НКТд, так и по их глубине (Humphrey, Weller, 1988a, 1988b)².

2. Ретино-геникулятные, геникуло-корковые и корково-геникулятные проекции

Ретино-геникулятные волокна W ганглиозных нейронов оканчиваются в Sr слоях, волокна Y-нейронов — в слоях А, А1 и Cm, волокна X-нейронов — в слоях А и А1; в целом, нейроны определенного слоя НКТд получают входы от ганглиозных клеток сетчатки “своего” типа (Sur et al., 1987). При этом отдельные аксоны W и X ганглиозных нейронов сетчатки оканчиваются только в одном слое, тогда как аксоны Y ганглиозных нейронов контралатеральной сетчатки имеют тенденцию терминироваться сразу в двух слоях: А и Cm (Bowling, Michael, 1984; Sur et al., 1987; Tamamaki et al., 1995). Отметим также, что существуют данные в пользу конвергенции ретинальных входов разных типов (Y и X) на едином принимающем нейроне НКТд (Singer, Bedworth, 1973; Garraghty, 1985).

Геникулятные проекции широко расходятся по зрительной коре, но в целом большинство геникуло-корковых волокон НКТд следуют в

² Подобное отсутствие четкой закономерности в пространственном распределении “запаздывающих” нейронов показано и у приматов (Saul, 2008).

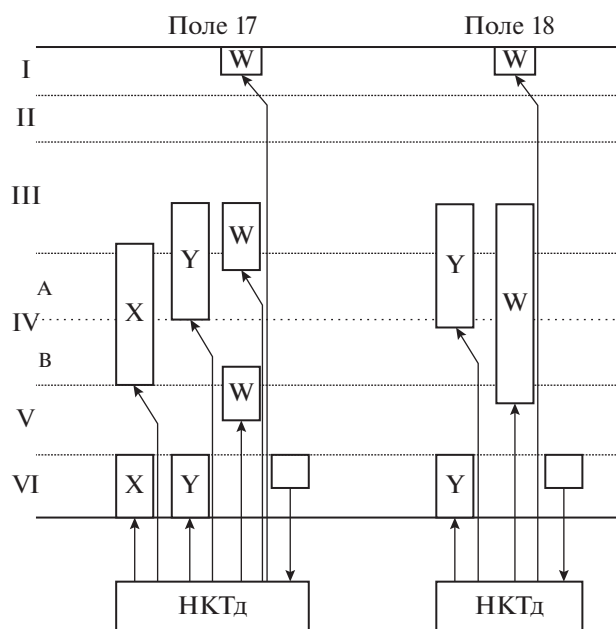


Рис. 3. Схема связей дорзального наружного колечного тела (НКТд) с полями первичной зрительной коры 17 (area 17) и 18 (area 18). I–VI – слои коры; прямоугольники с обозначениями X, Y, W – область ветвления геникуло-корковых волокон, образуемых нейронами разных проводящих каналов; пустые прямоугольники – область залегания нейронов, дающих начало корково-геникулятным аксонам.

Fig. 3. Scheme of connections between the dorsal lateral geniculate nucleus (НКТд) and areas 17/18 of the primary visual cortex. I–VI – cortical layers; rectangles with signatures X, Y, W – the area of arborization of geniculocortical axons, initiated by neurons of corresponding visual pathways; empty rectangles – the area of localization of neurons initiating cortico-geniculate axons.

корковые поля 17, 18 и 19. При этом в поле 17 оканчиваются аксоны клеток, расположенных во всех слоях НКТд (Rosenquist et al., 1974); большинство геникуло-корковых аксонов, оканчивающихся в поле 18, приходит из слоев A, A1 и Cm; в поле 19 оканчиваются главным образом аксоны нейронов C-слоев (Holländer, Vanegas, 1977; Niimi et al., 1981). Доминирующим входом в поле 18 являются волокна Y-нейронов (Stone, 1983); в поле 19 – волокна W-нейронов (Dreher et al., 1980).

В первичной зрительной коре (поля 17 и 18) волокна X-нейронов терминируются по всей толщине слоев IV и VI; волокна W-нейронов ветвятся в слоях I, III и IV, а волокна Y-нейронов ветвятся главным образом в верхней половине слоя IV (слое IVA), слое VI, а также в нижней части слоя III (Ferster, Levy, 1978; Niimi et al., 1981; Freund et al., 1985; Humphrey et al., 1985a, 1985b; Boyd, Matsubara, 1996; Kawano, 1998) (рис. 3). На основании паттерна входов в первичную зрительную кору выделяют три основные субпопуляции Y-нейронов НКТд: посылающие аксоны исключительно в поле 17, в поле 18 и образующие бифуркации в оба зрительные поля (Freund

et al., 1985; Humphrey et al., 1985a, 1985b). При этом в поле 18 в основном приходят аксоны Y-нейронов, расположенных в нижней части слоя A1 и в слое Cm (Niimi et al., 1981; Geisert, 1985; Humphrey et al., 1985b).

Основной объем *корково-геникулятных проекций* берет начало в VI слое первичной зрительной коры и терминируется преимущественно в слоях A и A1 (Gilbert, Kelly, 1975; LeVay, Sherk, 1981; Weber, Kalil, 1987; Murphy, Sillito, 1996) (рис. 3). Выявлено несколько отличий между нисходящим влиянием полей 17 и 18. Во-первых, аксональное ветвление нейронов поля 18, отвечающих на стимуляцию ипсилатерального глаза, тяготеет к соответствующему слою НКТд гораздо больше, чем аксональное ветвление нейронов поля 18, отвечающих на стимуляцию контралатерального глаза, подобной зависимости для поля 17 не показано (Murphy et al., 2000). Во-вторых, аксоны полей 17 и 18 предпочитают разные части слоев A и A1: нижнюю часть – аксоны поля 18 и верхнюю часть – аксоны поля 17 (Murphy et al., 2000). В-третьих, отличительной особенностью нисходящих аксонов поля 18 является густое ветвление в C-слоях, не зави-

сящее от глазодоминантности инициальных нейронов (Urpydye, 1975; Murphy et al., 2000).

3. Особенности развития анатомии НКТд

В ходе онтогенетического развития НКТд кошки вращается относительно базовых координат мозга. В пренатальный период (между E40 и E60) НКТд разворачивается на 90° в горизонтальной плоскости, перемещаясь в заднелатеральном направлении (Sretavan, Shatz, 1987) (рис. 2 (а)). В постнатальный период происходит разворот НКТд почти на 90° в сагиттальной плоскости в вентро-каудальном направлении (Elgeti et al., 1976; Kalil, 1978b), что особенно выражено в первые недели жизни (рис. 2 (б)). Одновременно с поворотом ядра происходит смещение его внутренних структурных элементов, что отражается в изменении угла наклона сомы нейронов А-слоев относительно межслойной границы примерно на 25° (рис. 2 (б)) (Mikhalkin, Merkuluyeva, 2021).

В постнатальный период продолжает значительно изменяться форма НКТд, становясь более изогнутой. Завершается формирование слоев НКТд: прослойки белого вещества между ними становятся отчетливо видимыми к концу первой недели (Kalil, 1978b). Также НКТд существенно увеличивается в объеме: с 4 мм^3 у новорожденных до 27 мм^3 у взрослых; при этом между 2-ой и 3-ей неделями происходит утроение объема, а к 8-й неделе объем достигает 85% от такового у взрослых животных (Elgeti et al., 1976; Kalil, 1978b; Hickey, 1980).

4. Пренатальное развитие нейронов дорзального наружного колленчатого тела, геникулопетальных и геникулофугальных проекций

Формирование общей анатомии НКТд, а также его общих функциональных карт, в том числе ретинопической, происходят во время пренатального онтогенеза. Эти процессы регулируются внутренними молекулярными факторами, такими как эфрины и их рецепторы. Созревание нейрональных сетей НКТд под действием внешних факторов (сенсорного окружения) происходит во время постнатального онтогенеза, в частности особого периода, названного “критическим” (Huberman et al., 2005, 2008; Pfeiffenberger et al., 2006; Teo et al., 2012).

Пренатальное развитие сетчатки и НКТд. Ганглиозные клетки сетчатки появляются у кошки в районе 21–36 дней эмбрионального развития (E21–E36) (Walsh et al., 1983). Ганглиозные клетки созревают в направлении от *area centralis* к периферии (Sherman, Murray Sherman, 1972; Walsh et al., 1983; Rapaport, Stone, 1984; Walsh, Polley, 1985; Паникян, 2009), при этом их различные популяции (X, Y, W) генерируются последовательно, но с определенным наложением по времени (Walsh et al., 1983; Walsh, Polley, 1985). Средние по размеру (X-клетки) появляются первыми, примерно на четыре дня раньше (E22), чем крупные Y-клетки (E25); W-клетки генерируются во время всего периода заложения ганглиозных клеток (Walsh et al., 1983; Walsh, Polley, 1985). Различие в нейрогенезе Y- и X-клеток отражено в порядке залегания соответствующих волокон в оптическом тракте: аксоны X-клеток, появившиеся раньше, залегают дорзомедиально, аксоны Y-клеток, появившихся позже – вентролатерально (Torrealba et al., 1982; Mastronarde, 1984; Walsh, Guillery, 1984, 1985; Reese et al., 1991).

Одновременно с генерацией ганглиозных клеток сетчатки, между E22 и E32, происходит нейрогенез клеток НКТд, при этом какая-либо четкая очередность появления различных морфологических классов клеток не показана (Hickey, Hitchcock, 1984; Hitchcock et al., 1984; Weber et al., 1986). Ретино-геникулятные волокна прорастают в область будущего расположения слоев А и А1 в период между E32 и E37 (Shatz, 1983); при этом аксоны ганглиозных клеток контралатерального глаза достигают НКТд на три дня раньше, чем аксоны ипсилатерального глаза (Linden et al., 1981; Shatz, 1983). Аксоны X-клеток сетчатки достигают НКТд раньше, чем аксоны Y-клеток (Sur, 1988; Garraghty et al., 1998), что согласуется с порядком генерации соответствующих ганглиозных нейронов.

В районе E36 нейроны НКТд уже имеют несколько биполярных слабо ветвящихся дендритов, ориентированных перпендикулярно пиальной поверхности, параллельно радиальной глии и растущим ретино-геникулятным волокнам. Постепенно дендритное дерево разрастается, на его поверхности увеличивается количество шипиков, а к E45 ретино-геникулятные аксоны начинают сегрегироваться по глазоспецифичным слоям (Dalva et al., 1994). При этом до E47 контралатеральные аксоны частично ветвятся в преде-

лах слоев ипсилатерального глаза (Bowling, Michael, 1980, 1984; Sur, Sherman, 1982), что приводит к доминированию в НКТд контралатеральных проекций (Linden et al., 1981; Shatz, 1983). Процесс дальнейшей сегрегации ретино-геникулятных аксонов по глазоспецифичным слоям протекает в период с E47 по E60, и к моменту рождения (у кошки беременность длится 62–65 дней) они почти полностью разделены (Shatz, 1983; Shatz, Kirkwood, 1984; Sretavan, Shatz, 1986).

Эксперименты по ранней монокулярной энуклеации (E36–P0) показали, что возможность ветвления ретино-геникулятных аксонов ганглиозных нейронов интактного глаза в зоне НКТд, отведенной для удаленного глаза, у Y-клеток сохраняется по крайней мере до момента рождения, тогда как у X-клеток такая способность исчезает уже к E44 (Garraghty et al., 1998). Также выявлено последующее сокращение доли Y у взрослых животных (White et al., 1989). Оба факта указывают на большую внутреннюю детерминированность X, по сравнению с Y-нейронами (Garraghty et al., 1998).

Сегрегация ретино-геникулятных аксонов в глазоспецифичные слои НКТд определяется как внутренними молекулярными маркерами (Land, Shamalla-Hannah, 2001), так и ретинальными волнами сетчатки (Firth et al., 2005; Huberman et al., 2006; Ackman et al., 2012). Ретинальные волны – волны синхронной активности ганглиозных клеток сетчатки – наблюдаются во время позднего пренатального и раннего постнатального периодов (Meister et al., 1991). Ретинальная волна в одном из глаз возникает независимо по времени от волны другого глаза, таким образом релейные клетки НКТд получают синхронные входы только от одного из глаз. Соответствующее формирование слоев НКТд вероятно происходит согласно принципу Хебба (Hebb, 1949): клетки, которые разряжаются вместе, связываются вместе. Синхронная активация обоих глаз нарушает сегрегации слоев, асинхронная стимуляция – усиливает (Zhang et al., 2011). В этот же период отмечена повышенная возбудимость клеток НКТд, что делает их более восприимчивыми к воздействию ретинальных волн (Ramoа, McCormick, 1994; Lo et al., 2002).

К моменту рождения слои НКТд уже хорошо различимы, клетки НКТд увеличиваются в размере (на 190% по сравнению с исходным размером), а их дендритное древо от изна-

чально биполярного становятся мультиполярным (Dalva et al., 1994). Процессы сегрегации ретино-геникулятных аксонов и образования слоев НКТд сопровождаются значительным (в 5–6 раз) сокращением числа ганглиозных клеток сетчатки и частичной элиминацией аксонов оптического нерва (Williams et al., 1986; Wong, Hughes, 1987). Поскольку в этот период у грызунов и приматов показана элиминация клеток самого НКТд (Williams, Rakic, 1988), полагаем, что подобный процесс имеет место и у хищных.

Пренатальное развитие связей между НКТд и первичной зрительной корой. Уже к E35, через три дня после окончания деления клеток НКТд, в зрительной радиации обнаруживаются первые геникуло-корковые аксоны, а к E36 первые из них достигают субпластинки (Shatz, Luskin, 1986; Ghosh, Shatz, 1992; Dalva et al., 1994)³. На протяжении двух последующих недель геникуло-корковые аксоны продолжают накапливаться и интенсивно ветвиться в субпластинке, не заходя при этом в вышележащие корковые слои, за одним исключением: начиная с E40 определяется небольшое количество геникуло-корковых аксонов в маргинальной зоне (предшественник I слоя коры) (Shatz, Luskin, 1986; Ghosh, Shatz, 1992). К E50–E55 геникуло-корковые аксоны обнаруживаются в будущих слоях V–VI, а к рождению – и в слое IV. В это же время усиливаются проекции в слой I (Shatz, Luskin, 1986). Прорастание геникулятных входов в кору происходит в порядке формирования ее слоев (изнутри–снаружи), но с определенной задержкой, в ходе которой клетки целевых слоев заканчивают миграцию; например, слой VI появляется в E31–E36, геникулятные аксоны в нем – в E50–E55, слой IV появляется в E37–E43, геникулятные аксоны в нем – к моменту рождения. В слоях II–III миграционные процессы длятся вплоть до 3-й постнатальной недели (Luskin, Shatz, 1985; Shatz, Luskin, 1986).

Первые корково-таламические проекции образуются субпластинкой на сроках E30–E36; к E43 обнаруживаются первые нисходящие проекции от глубоких слоев коры (V/VI) (McCConnell et al., 1989). В этот период корково-таламические аксоны скапливаются в ПГЯ, и лишь к E55 начинают проникать в собственно НКТд, где их плотность значительно на-

³ Субпластинка – транзитное клеточное образование, подстилающее корковые слои (Friedlander, 2009).

растает к рождению, с концентрацией в межслойном пространстве (McConnell et al., 1994).

Объединяя вышесказанное, геникулокорковые и корково-геникулятные аксоны растут навстречу друг другу практически одновременно, также оба типа аксонов имеют “период ожидания” перед проращением в целевую структуру, накапливаясь в субпластинке или ПГЯ, соответственно. Вероятно, субпластинка и ПГЯ играют ключевую регулируемую роль в процессах образования связей между таламусом и корой, что подтверждается для субпластинки (McConnell et al., 1989, 1994; Molnár, Blakemore, 1995), но пока неизвестно для ПГЯ.

5. Постнатальное развитие нейронов дорзального наружного коленчатого тела, геникулопетальных и геникулофугальных проекций

Кошка рождается с закрытыми глазами, открытие которых начинается на 5–7-ой постнатальный день, и завершается к возрасту двух недель; при этом оптические среды глаза остаются не полностью прозрачными до 3–4-ой недели (Sherman, Murray Sherman, 1972; Thorn et al., 1976; Freeman, Lai, 1978). Взрослых оптических характеристик глаз достигает только к 4–5-ой неделе (Bonds, Freeman, 1978). Также в постнатальный период, до возраста 2–3-х недель, продолжается созревание электрофизиологических свойств ганглиозных клеток сетчатки (Hamasaki, Flynn, 1977; Rusoff, Dubin, 1977). Все это определяет фазность развития зрительных структур: существование докритического и критического периодов.

Постнатальное развитие морфологии нейронов НКТд и ретино-геникулятных проекций. Наряду с описанным выше увеличением объема НКТд, происходит снижение плотности залегания нейронов (Elgeti et al., 1976; Kalil, 1978b; Hickey, 1980): с 470 тыс. кл/мм³ у новорожденных она быстро падает, и к началу 2-го месяца составляет 150 тыс. кл/мм³; у взрослых животных — 95–130 тыс. кл/мм³.

С возрастом меняется размер нейронов НКТд: после рождения быстро нарастает площадь сомы, удваиваясь к концу 1-го месяца, и к 8-ой неделе достигая взрослых значений (Kalil, 1978b). Параллельно с увеличением размера сомы нейронов разрастается и дендритное дерево (Coleman, Friedlander,

1992). После 3-й недели, по размеру сомы и характеру дендритного ветвления нейроны НКТд уже можно отнести к X, Y или W типу (Friedlander, 1982; Mason, 1982; Coleman, Friedlander, 1992). При этом в возрасте 3–4-х недель нейроны разных типов имеют разную степень сформированности дендритного дерева: W-нейроны напоминают нейроны взрослых животных (Friedlander, 1982); Y-нейроны также сходны с нейронами взрослых животных, однако значительно уступают им по размеру ветвления (Friedlander, 1982; Coleman, Friedlander, 2002); дендритное дерево X-клеток выглядит самым незрелым, характеризуясь радиальным ветвлением, контрастирующим с перпендикулярным слоям НКТд ветвлением X-клеток взрослых животных (Friedlander, 1982).

Отдельного внимания заслуживает развитие тонких коротких отростков на поверхности сомы и дендритов нейронов НКТд (филоподий), участвующих в синаптогенезе, зависящих от нейрональной активности (Portera-Cailliau et al., 2003; Vardalaki et al., 2022). В первые постнатальные недели дендриты несут большое количество филоподий, которые выглядят как множество тонких “волосков” (Mason, 1982; Coleman, Friedlander, 1992, 2002); при этом в первую неделю отмечены в основном соматические филоподии, число филоподий на дендритах резко увеличивается ко 2-ой неделе (Coleman, Friedlander, 1992). К 4–6-ой неделе филоподии частично исчезают на соме и проксимальных участках дендритов, оставаясь многочисленными на дистальных участках дендритов. Далее продолжается медленное исчезновение филоподий; у взрослых животных на поверхности дендритов показаны лишь редкие филоподии; плотно залегающие филоподии остаются лишь в гроздевидных образованиях, о которых было сказано выше (Mason, 1982; Coleman, Friedlander, 1992, 2002). Интересно, что в возрасте 18-ти недель у Y-нейронов все еще выявляются достаточно многочисленные филоподии на дистальных сегментах дендритов (Coleman, Friedlander, 2002). Схожая динамика плотности филоподий с пиком на 56-ой день (соответствует 33-му дню у кошки) показана в НКТд хорьков (Sutton et al., 1991). Отметим, что этап наибольшей плотности филоподии совпадает с периодом наиболее активного синаптогенеза в НКТд (конец 1-ой — начало 7-ой недели) (Stagg, 1975).

Вместе с созреванием нейронов НКТд в постнатальный период продолжается и раз-

витие входящих ретинальных волокон. Первые миелинизированные волокна обнаружены в НКТд на 16-ом дне жизни (Elgeti et al., 1976). К возрасту двух месяцев большинство волокон оптического тракта становятся миелинизированными (Beckmann, Albus, 1982), что приводит к многократному увеличению скорости проведения нервного импульса (Beckmann, Albus, 1982; Tsumoto, Suda, 1982). К 3–4-ой неделе аксоны X-клеток ветвятся шире, а аксоны Y-клеток – уже, чем у взрослых животных (Sur et al., 1984; Friedlander et al., 1985; Sherman, 1985), при этом многие контралатеральные аксоны Y-нейронов все еще слабо ветвятся в слое А, но имеют относительно зрелое ветвление в слое Сm (Friedlander et al., 1985; Raczkowski et al., 1988). Зрелый характер ветвления ретино-геникулятных волокон приобретают к 12-ой неделе (Sur et al., 1984; Friedlander et al., 1985; Sherman, 1985). В период созревания ретино-геникулятных связей происходит сокращение числа ретинальных аксонов, контактирующих с одной клеткой НКТд (Chen, Regehr, 2000), и сегрегация ретино-геникулятных входов от разных проводящих каналов (Archer et al., 1982; Dubin et al., 1986). Результатом подобного ремоделирования связей является приобретение нейронами НКТд зрелых электрофизиологических свойств.

Постнатальное развитие функции нейронов НКТд. У 2-дневных животных нейроны НКТд полностью не восприимчивы к зрительной стимуляции, и регистрируется лишь их спонтанная активность. Вплоть до 3-й недели ответы нейронов имеют низкую частоту спонтанной и вызванной активности, большую задержку ответа, а периферическая зона их концентрических рецептивных полей развита слабо или вовсе отсутствует (Adrien, Roffwarg, 1974). Даже будучи активированными, эти нейроны могут реагировать далеко не на каждое предъявление стимула (Friedlander, 1982), а в случае активной стимуляции быстро утомляются (Adrien, Roffwarg, 1974).

В первый постнатальный месяц нейроны НКТд уже можно определить как нейроны с ON- или OFF-типом рецептивного поля (Beckmann, Albus, 1982; Dubin et al., 1986), которые представлены в примерно равной степени (Daniels et al., 1978; Beckmann, Albus, 1982). В то же время около половины нейронов на границах слоев НКТд имеют бинокулярный ответ, а также смешанные входы от X- и Y-ганглиозных клеток сетчатки (Dubin

et al., 1986), в результате чего их крайне сложно идентифицировать по их принадлежности к какому-либо проводящему каналу (Norman et al., 1977; Daniels et al., 1978). Эти сложности, вероятно, стали причиной отсутствия данных по распределению X- и Y-нейронов в пределах слоев НКТд на ранних стадиях постнатального развития⁴.

К 3-ей постнатальной неделе около трети нейронов А-слоев НКТд могут быть идентифицированы как нейроны X- или Y-типа на основе их электрофизиологических характеристик (Norman et al., 1977; Daniels et al., 1978). При этом созревание их ответов (уменьшение размера рецептивного поля, развитие его тормозной периферии, сокращение латентного периода ответа) продолжается до возраста 12-ти недель (Norman et al., 1977; Daniels et al., 1978; Ikeda, Tremain, 1978; Mangel et al., 1983). Раньше всего созревают W-нейроны С-слоев НКТд, которые к 3–4-ой постнатальной неделе приобретают взрослые параметры ответа (стабильный ответ на предъявляемый стимул, чувствительность к движению) (Daniels et al., 1978; Friedlander, 1982). Среди Y-нейронов наиболее зрелыми в этом возрасте являются нейроны Сm слоя (Mikhalkin et al., 2021).

Необходимо добавить, что в нашем морфологическом исследовании показано, что Y-нейроны, специфически детектируемые антителами SMI-32 (см. Меркульева, 2019), у новорожденных повторяют распределение Y(OFF) нейронов (рис. 4), что говорит об их опережающем развитии (Mikhalkin et al., 2021). Такой результат хорошо согласуется с доминированием OFF типа ответа в первичной зрительной коре в течение первых трех постнатальных недель (Albus, Wolf, 1984; Braastad, Heggelund, 1985).

Постнатальное развитие геникуло-корковых проекций. В целом, общий паттерн связей НКТд с первичной зрительной корой у новорожденных животных схож с таковым у взрослых: в поле 17 приходят аксоны от средних и крупных нейронов А- и С-слоев, с полем 18 связаны только самые крупные нейроны

⁴ Два года назад вышла наша работа, посвященная распределению Y-нейронов, визуализированных с помощью селективного маркера SMI-32, в НКТд кошек разного возраста (Mikhalkin et al., 2021). Эта работа – первая работа на сегодняшний день, дающая полное представление о паттернах распределения в раннем постнатальном периоде таламических элементов хотя бы одного проводящего канала.

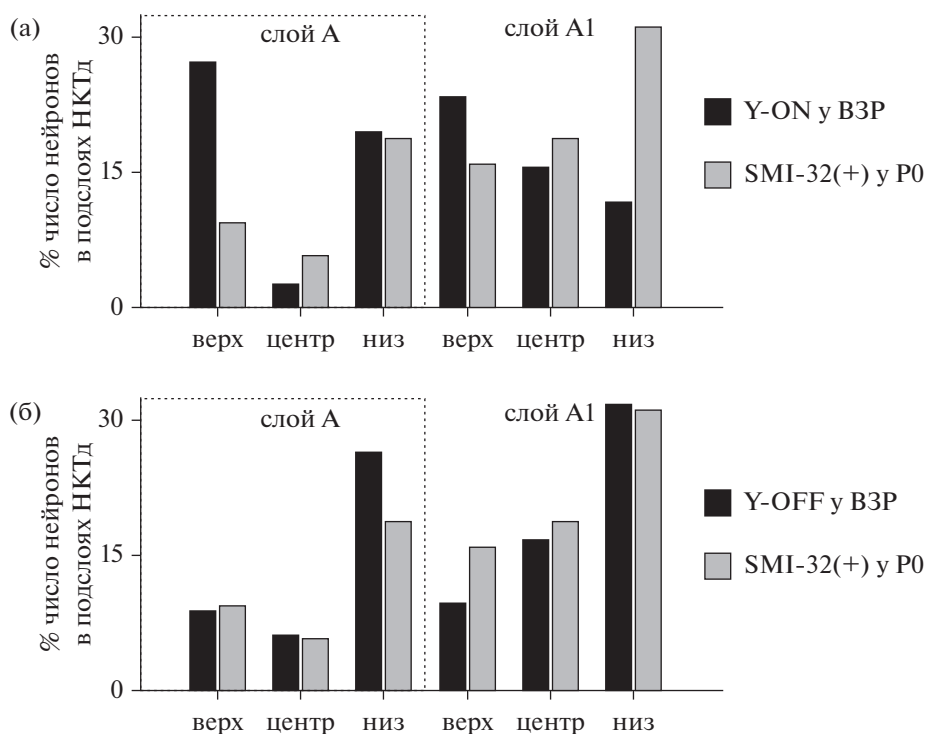


Рис. 4. Сопоставление в наружном колленчатом теле кошки паттернов распределения SMI-32(+) нейронов у новорожденных животных (0–4 постнатальных дня) (серые столбцы) и нейронов Y-ON (а) и Y-OFF (б) типов взрослых животных (черные столбцы). Верх, центр, низ – верхний, средний и нижний подслои А-слоев НКГД соответственно.

Fig. 4. Comparison of distribution patterns between SMI-32(+) neurons of newborn animals (gray columns) and Y-ON/Y-OFF neurons in adult animals (black columns) in the A-layers of the dorsal lateral geniculate nucleus. Y-ON and Y-OFF neurons are shown at the figures (a) and (б) accordingly. Верх, центр, низ – upper, middle, and lower sublayers of layers A and A1 accordingly.

ны этих слоев. Отличием является доля клеток, организующих эти геникуло-корковые связи: у взрослых животных 80% релейных геникулятных нейронов образуют связи с областью 17 и 11% – с областью 18 (LeVay, Ferstner, 1977; Geisert, 1980), у новорожденных животных – 65% и 6%, соответственно (Henderson, 1982). Отличительной особенностью НКГД новорожденных является наличие временных связей крупноклеточных слоев А, А1 и Сm с областью PMLS (*posteromedial lateral suprasylvii*, или, по старой классификации, поле Клэра-Бишопа) (Bruce, Stein, 1988; Herbin et al., 2000). К 11-му постнатальному дню количество нейронов, организующих эти связи, значительно сокращается, и у взрослых животных область PMLS будет получать проекции лишь из Ср-слоев (MacNeil et al., 1997). Интересно, что значительная часть нейронов крупноклеточных слоев, организующая временные связи с областью PMLS, организует аксонные коллатерали в

поле 17, которые сохраняются и во взрослом состоянии (Bruce, Stein, 1988).

Что касается послойной организации геникулятных входов в первичную зрительную кору, то геникулятные нейроны, организующие входы в слой IV коры в течение 1-ой постнатальной недели, также организуют транзиторные входы в слой I (Laemle et al., 1972; Kato et al., 1984) и в слой V (Anker, 1977; LeVay et al., 1978; Sherman, Spear, 1982). К 3-ей постнатальной неделе распределение геникуло-корковых аксонов по слоям коры приближается к взрослому паттерну: максимальная плотность входов отмечается в слоях IV и VI (LeVay et al., 1978; Sherman, Spear, 1982).

Параллельно с формированием послойной организации геникулятных входов в кору, происходит развитие топических карт первичной зрительной коры. В течение первой недели жизни на фоне полного развития ретинотопической карты (Kennedy et al., 1994) глазотопическая карта (колонки глазо-

доминантности) остается полностью неразвитой: имеет место значительное перекрытие входов со стороны двух глаз (LeVay et al., 1978). Первые признаки сегрегации глазо-доминантных колонок обнаруживаются на 2-ой неделе жизни, при этом отмечено доминирование контралатеральных входов, занимающих бóльшую площадь коры, которое сохраняется до 3-ей недели (Crair et al., 1998, 2001). Затем происходит элиминация избыточного аксонального ветвления в колонках одного глаза и его усиление в колонках другого глаза (Anderson et al., 1992; Antonini, Stryker, 1993a). Взрослый уровень сегрегации глазо-доминантных колонок достигается к 6-ой неделе жизни (LeVay et al., 1978).

Постнатальное развитие корково-геникулятных проекций. В первую постнатальную неделю, как и в поздний пренатальный период, сохраняются уплотнения корково-геникулятных проекций в межслойном пространстве НКТд (McConnell et al., 1994). К началу 5-ой недели корково-геникулятные аксоны распределяются по толще слоев НКТд, без концентрации в межслойном пространстве (McConnell et al., 1994). В ходе постнатальной реорганизации корково-геникулятных связей в период со 2-ой по 12-ую неделю, происходит двукратное увеличение плотности ветвления аксонных терминалей в слоях НКТд (Weber, Kalil, 1987).

Критический период развития зрительной системы и модификация зрительного окружения. Критический период – особый этап развития зрительной системы, полностью зависимый от зрительного опыта (Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2006; Espinosa, Stryker, 2012). Критический период характеризуется высоким уровнем нейрональной пластичности, и у кошки длится с 3-ей по 16-ую постнатальную неделю (Hubel, Wiesel, 1970; Blakemore, Van Sluyters, 1974; Olson, Freeman, 1980). Экспериментальные воздействия во время критического периода приводят к быстрым перестройкам как функции отдельных нейронов, так и структуры нейронных сетей. Основными (о чем свидетельствует количество статей на эту тему) способами модификации зрительного окружения и зрительного опыта животного являются монокулярная депривация (Sur et al., 1982; Raczkowski et al., 1988) и выращивание в полной темноте (Derrington, Hawken, 1981; Mower et al., 1981; Kratz, 1982). В первом случае нарушаются конкурентные отношения между двумя гла-

зами, во втором – полностью элиминируется световая стимуляция. Примечательно, что в условиях содержания в полной темноте критический период зрительной системы начинается позже и длится дольше, чем в обычных условиях (Mower et al., 1981; Cynader, 1983). Даже кратковременное помещение животных на завершающих этапах критического периода, когда пластичность уже существенно ограничена, в полную темноту (на 10 дней) приводит к реактивации пластичности (Mower et al., 1981; Duffy et al., 2016; Lingley et al., 2019).

Монокулярная депривация в раннем возрасте (в районе периода нормального открытия глаз) приводит к уменьшению размера сомы нейронов, расположенных в слоях НКТд, получающих входы от депривированного глаза, с сохранением размера нейронов слоев, получающих входы от интактного глаза (Wiesel, Hubel, 1963; Hickey et al., 1977; Kalil, 1978b; Murakami, Wilson, 1983). При этом первоначальный рост клеток депривированных слоев в течение 2-х недель после операции происходит, но намного медленнее, чем в норме; затем, в период между 4-ой и 16-ой неделями, клетки атрофируются (Kalil, 1978b; Hickey, 1980). Также происходит значительное сокращение площади ветвления аксонов релейных клеток НКТд в первичной зрительной коре (Antonini et al., 1998). Выявленные эффекты развиваются крайне быстро: сужение площади аксонального ветвления наблюдают спустя 2 дня после начала монокулярной депривации (Antonini, Stryker, 1993b).

Сокращение размеров сомы НКТд показано для нейронов всех типов, при этом наибольшие изменения иллюстрируют Y-нейроны (Kratz et al., 1978; Friedlander et al., 1982; Murakami, Wilson, 1983; Friedlander, Stanford, 1984); также выявлено значительное (в 3 раза) падение доли Y-нейронов в общей популяции клеток НКТд, нарушение развития их дендритного дерева (Friedlander et al., 1982) и, как следствие, пространственно-частотных характеристик рецептивных полей (Hoffmann, Sireteanu, 1977; Lehmkuhle et al., 1980; Sherman, Spear, 1982), также – нарушение арборизации в НКТд аксонов Y-клеток сетчатки (Sur et al., 1982). Важно отметить, что выявленные изменения касаются только бинокулярного, но не монокулярного сегмента НКТд. В меньшей степени сокращается размер сомы X-нейронов (LeVay, Ferster, 1977; Duffy et al., 2014), их общее число также меня-

ется слабо, при этом происходит 2-кратное снижение их разрешающей способности (Lehmkuhle et al., 1980). W-нейроны подвергаются минимальным изменениям вследствие монокулярной депривации (Hickey, 1980; Murakami, Wilson, 1987). Таким образом, наибольшие структурно-функциональные изменения в ответ на монокулярную депривацию выявлены в пределах Y-нейронов, расположенных в бинокулярном сегменте НКТд, что позволило предположить, что развитие Y-нейронов главным образом определяется конкурентными бинокулярными взаимодействиями.

Выращивание животных в полной темноте приводит к относительно нормальному развитию ретино-геникулятных аксонов X- и Y-клеток (Garraghty et al., 1987). Электрофизиологические свойства X-нейронов НКТд у животных, выращенных в темноте, остаются неизменными, в том числе разрешающая способность рецептивных полей (Kratz et al., 1979; Mower et al., 1981). При этом значительно сокращается количество регистрируемых Y-нейронов НКТд (Kratz et al., 1979; Mower et al., 1981; Zhou et al., 1995), а также происходит 4-кратное снижение числа нейронов, иммунопозитивных к хондроитин сульфат протеогликанам, детектируемый с помощью антител САТ-301 – еще одному маркеру Y-нейронов (Guimarães et al., 1990). Что касается размера сомы нейронов НКТд после световой депривации, то есть как данные в пользу отсутствия ее изменения у X- и Y-нейронов (Kalil, 1978a; Kratz et al., 1979), так и данные о 1.5-кратном снижении площади сомы всей популяции нейронов НКТд и о 2-кратном снижении – у нейронов, иммунопозитивных к САТ-301, т.е. у нейронов Y-типа (Guimarães et al., 1990). Также отмечено снижение пиковой частоты разрядки Y-нейронов (Derrington, Hawken, 1981), но сохранение пространственно-частотных характеристик рецептивных полей общей популяции нейронов НКТд и уровня их ориентационной и дирекциональной чувствительности (Zhou et al., 1995). Таким образом, популяция Y-нейронов НКТд более восприимчива к световой депривации, чем популяция X-нейронов.

Особенности развития и пластичности разных слоев НКТд. При монокулярной депривации, на фоне уменьшения размера нейронов, только в А-слоях снижается доля регистрируемых Y-нейронов и изменяется характер их ответа на зрительную стимуляцию, тогда как

в слое См свойства Y-нейронов не меняются (Sherman et al., 1972; Friedlander et al., 1982; Spear et al., 1989). Использование антител SMI-32 и САТ-301 также показало снижение, в ответ на монокулярную депривацию, популяции иммунопозитивных нейронов в А-слоях, но не в слое См (Kind et al., 1995; Bickford et al., 1998). Паттерн ветвления ретино-геникулятных аксонов при бинокулярной депривации также нарушается в слоях А, но не в С-слоях (Raczkowski et al., 1988). Минимальное воздействие депривации на популяцию W-нейронов при сенсорной депривации также можно связать с их локализацией в С-слоях НКТд. Таким образом, нарушение зрительного окружения оказывает наименьшее повреждающее действие на нейроны С-слоев НКТд, по сравнению с нейронами А-слоев. Устойчивость слоя См к монокулярной депривации можно связать с бинокулярностью получаемых этим слоем корково-геникулятных обратных связей (Murphy et al., 2000). Однако устойчивость при выращивании в темноте и бинокулярной депривации таким образом не объяснить; скорее всего, нейроны А- и С-слоев образуют функционально гетерогенные популяции. Например, известно, что Y-нейроны слоев А и См отличаются друг от друга по ряду функциональных свойств: нейроны слоя См имеют большие рецептивные поля и контрастную чувствительность (Lee et al., 1992), а также меньший латентный период и более сильную нелинейную составляющую ответа, чем Y-нейроны А-слоев (Frascella, Lehmkuhle, 1984; Lee et al., 1992; Yeh et al., 2003, 2009). Слои А и С также неравны по паттерну связей со зрительной корой: как было сказано выше, в поле 18 в основном приходят аксоны Y-нейронов, расположенных в нижней части слоя А1 и в слое См (Holländer, Vanegas, 1977; Niimi et al., 1981; Geisert, 1985), а нисходящее влияние со стороны этой области коры в большей степени направлено на нейроны нижней части А-слоев и нейроны С-слоев (Updyke, 1975; Murphy et al., 2000). Что касается нормального развития, то ряд морфологических работ указывают на более раннее созревание нейронов С-слоев НКТд (Friedlander et al., 1985; Raczkowski et al., 1988; Mikhalkin et al., 2021).

Отдельно отметим различия между солями А и А1, которые обычно рассматривают эквивалентными по выполняемым функциям, клеточному составу и организуемым связям (Peters, Palay, 1966; Leventhal, 1979; Friedland-

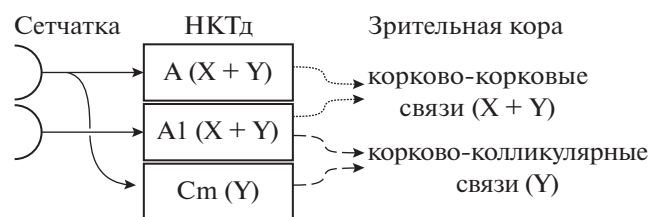


Рис. 5. Схема организации геникуло-корково-корковых и геникуло-корково-колликкулярных сетей. НКТд – дорсальное наружное коленчатое тело; А, А1, Сm – слои НКТд; X, Y – X и Y клетки.

Fig. 5. Scheme of geniculocortico-cortical and geniculocortico-collicular networks. Сетчатка – retina; НКТд – the dorsal lateral geniculate nucleus; зрительная кора – the visual cortex; А, А1, Сm – layers of НКТд; X, Y – X and Y neurons; корково-корковые связи, корково-колликкулярные связи – cortico-cortical and cortico-collicular networks accordingly.

er et al., 1981; Wilson et al., 1984; Sherman, Friedlander, 1988; Montero, 1991; Van Horn et al., 2000).

Во-первых, даже в норме слой А1 содержит больше Y-нейронов, чем слой А (Wilson et al., 1976; Sireteanu, Hoffmann, 1979; Friedlander, Stanford, 1984; Guimarães et al., 1990), и менее структурирован: распределение в нем Y и X, а также OFF- и ON-нейронов более хаотично (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986). Слои А и А1 также отличаются по балансу синаптических терминалей разных типов (Erişir et al., 1998). Сам факт того, что контралатеральный вход получают два слоя НКТд (А и Сm), тогда как ипсилатеральный вход – только один слой (А1), позволил предположить, что в НКТд существует две субпопуляции Y-нейронов, разделенные между слоями А и Сm и смешанные в слое А1 (Rodieck, 1979; Colby, 1988; Boyd, Matsubara, 1996; Erişir et al., 1998; Murphy et al., 2000). Таким образом, слои А и А1 снова оказываются неравноценными. Отдельного внимания заслуживает исследование С.Л. Colby (1988), показавшего, что инактивация слоя А не влияет на активность зрительных нейронов верхних холмиков, в то время как инактивация слоя А1 (и Сm) подавляет эту активность. На базе этой работы возникло предположение о преимущественном участии слоев А и А1 в разных потоках обработки информации: 1) геникуло-корково-корковом – через слой А и частично слой А1, и 2) геникуло-корково-колликкулярном – через слой Сm и частично слой А1 (Colby,

1988; Erişir et al., 1998; Murphy et al., 2000) (рис. 5).

Во-вторых, существуют многочисленные данные в пользу гетерохронного созревания слоев А и А1. Контралатеральные аксоны ганглиозных клеток сетчатки достигают НКТд раньше (на Е32), чем аксоны из ипсилатерального глаза (на Е35); какое-то время контралатеральные волокна располагаются также и на территории, занимаемой ипсилатеральными волокнами, тогда как последние обнаруживаются только в “своем” слое (Daniels et al., 1978; Linden et al., 1981; Shatz, 1983; Sretavan, Shatz, 1986; Chapman, 2000). У постнатальных животных с помощью методов оптического картирования, транссинаптического треисирования и регистрации активности одиночных нейронов выявлено доминирование представительства контралатерального глаза в пределах первичной зрительной коры (Craig et al., 1998, 2001). Данные по реконструкции аксональных арборизаций ретино-геникулятных волокон у новорожденных также указывают на более раннее созревание тех из них, что приходят в слой А (Sretavan, Shatz, 1987).

В собственных работах мы выявили определенное отставание развития слоя А, получающего контралатеральный ретинальный вход, относительно слоя А1, получающего ипсилатеральный вход: как по плотности SMI-32-иммунопозитивных нейронов (Mikhalkin et al., 2021), так и по паттерну распределения общего нейронального маркера NeuN в слоях НКТд (Merkulyeva et al., 2018), который, как и антитела SMI-32, может быть использован для оценки зрелости исследуемых нейрональных структур (Mullen et al., 1992; Sarnat et al., 1998; Weyer, Schilling, 2003). Кажется, что эти данные противоречат представлению о доминировании контралатерального входа в зрительную систему. В первой работе использован селективный маркер Y-нейронов, таким образом, мы скорее говорим о гетерохронии развития Y-нейронов, расположенных в разных слоях. Во второй работе использован маркер, позволяющий оценивать уровень зрелости нейронов; с учетом того факта, что при развитии ЦНС аксональные ветвления могут “ожидать” появления–созревания таргетных нейронов (см. субпластинку), можно предположить, что в НКТд нейроны, получившие ретинальные входы раньше других, могут все еще оставаться незрелыми, и наоборот. Что касается раннего доминирования контралатерального входа в зрительную кору

(Crair et al., 1998, 2001), как отметили сами авторы, после введения в кору ретроградного трейсера много меченых нейронов было обнаружено в С-слоях. Таким образом, остается возможность того, что раннее контралатеральное доминирование могут по крайней мере частично обеспечивать Y-нейроны слоя Ст и/или W-нейроны слоев Ст и С₂.

В-третьих, при монокулярной депривации слои А и А1 иллюстрируют разные изменения размера сомы (Tieman et al., 1984; Shaffery et al., 1999) и клеточного ответа (Hoffmann, Sireteanu, 1977; Sireteanu, Hoffmann, 1979) (хотя есть и данные о равных эффектах (Mangel et al., 1983)). Таким образом, два на первых взгляд одинаковых слоя НКТд не только различаются по широкому спектру характеристик, но и гетерохронно развиваются и обладают разным уровнем пластичности. Таким образом, как электрофизиологические, так и морфологические исследования указывают на гетерогенность и гетерохронность созревания разных популяций НКТд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлены данные об общей анатомии и морфологии дорзального ядра наружного коленчатого тела, а также его формированию во время пренатального и постнатального онтогенеза. Отдельное внимание уделено морфофункциональным различиям между элементами трех проводящих каналов: X, Y и W, а также – разным слоям ядра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Меркульева Н.С.* Проводящие каналы зрительной системы. основы классификации. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69 (5): 541–549.
- Паникян К.К.* Постнатальное развитие area centralis сетчатки глаза кошки. ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. 2009.
- Ackman J.B., Burbridge T.J., Crair M.C.* Retinal waves coordinate patterned activity throughout the developing visual system. *Nature*. 2012. 490 (7419): 219–225.
- Adrien J., Roffwarg H.P.* The development of unit activity in the lateral geniculate nucleus of the kitten. *Exp. Neurol*. 1974. 43 (1): 261–275.
- Albus K., Wolf W.* Early post-natal development of neuronal function in the kitten's visual cortex: a laminar analysis. *J. Physiol*. 1984. 348 (1): 153–185.
- Anderson J.C., Dehay C., Friedlander M.J., Martin K.A.C., Nelson J.C.* Synaptic connections of physiologically identified geniculocortical axons in kitten cortical area 17. *Proc. R. Soc. London Ser. B. Biol. Sci.* 1992. 250 (1329): 187–194.
- Anker R.L.* The prenatal development of some of the visual pathways in the cat. *J. Comp. Neurol*. 1977. 173 (1): 185–204.
- Antonini A., Gillespie D.C., Crair M.C., Stryker M.P.* Morphology of single geniculocortical afferents and functional recovery of the visual cortex after reverse monocular deprivation in the kitten. *J. Neurosci*. 1998. 18 (23): 9896–9909.
- Antonini A., Stryker M.* Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade. *J. Neurosci*. 1993a. 13 (8): 3549–3573.
- Antonini A., Stryker M.* Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. *Science* (80-). 1993b. 260 (5115): 1819–1821.
- Archer S., Dubin M., Stark L.* Abnormal development of kitten retino-geniculate connectivity in the absence of action potentials. *Science* (80-). 1982. 217 (4561): 743–745.
- Beckmann R., Albus K.* The geniculocortical system in the early postnatal kitten: An electrophysiological investigation. *Exp. Brain Res*. 1982. 47 (1): 144–150.
- Bickford M.E., Guido W., Godwin D.W.* Neurofilament proteins in Y-cells of the cat lateral geniculate nucleus: Normal expression and alteration with visual deprivation. *J. Neurosci*. 1998. 18 (16): 6549–6557.
- Bishop P.O., Kozak W., Levick W.R., Vakkur G.J.* The determination of the projection of the visual field on to the lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Physiol*. 1962. 163 (3): 503–539.
- Blakemore C., Van Sluyters R.C.* Reversal of the physiological effects of monocular deprivation in kittens: further evidence for a sensitive period. *J. Physiol*. 1974. 237 (1): 195–216.
- Bonds A.B.B., Freeman R.D.D.* Development of optical quality in the kitten eye. *Vision Res*. 1978. 18 (4): 391–398.
- Bowling D.B., Caverhill J.I.* ON/OFF organization in the cat lateral geniculate nucleus: Sublaminae vs. columns. *J. Comp. Neurol*. 1989. 283 (1): 161–168.
- Bowling D.B., Michael C.R.* Projection patterns of single physiologically characterized optic tract fibres in cat. Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. *Nature*. Cambridge: Cambridge University Press, 1980. 286 (5776): 899–902.
- Bowling D.B., Michael C.R.* Terminal patterns of single, physiologically characterized optic tract fibers in the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci*. 1984. 4 (1): 198–216.

- Bowling D.B., Wieniawa-Narkiewicz E.* The distribution of on- and off-centre X- and Y-like cells in the A layers of the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Physiol.* 1986. 375: 561–572.
- Bowling D.B., Wieniawa-Narkiewicz E.* Differences in the amplitude of X-cell responses as a function of depth in layer A of lateral geniculate nucleus in cat. *J. Physiol.* 1987. 390 (1): 201–212.
- Boyd J.D., Matsubara J.A.* Laminar and columnar patterns of geniculocortical projections in the cat: Relationship to cytochrome oxidase. *J. Comp. Neurol.* 1996. 365 (4): 659–682.
- Braastad B.O., Heggelund P.* Development of spatial receptive-field organization and orientation selectivity in kitten striate cortex. *J. Neurophysiol.* 1985. 53 (5): 1158–1178.
- Bruce L.L., Stein B.E.* Transient projections from the lateral geniculate to the posteromedial lateral suprasylvian visual cortex in kittens. *J. Comp. Neurol.* 1988. 278 (2): 287–302.
- Chapman B.* Necessity for afferent activity to maintain eye-specific segregation in ferret lateral geniculate nucleus. *Science* (80-). 2000. 287 (5462): 2479–2482.
- Chen C., Regehr W.G.* Developmental remodeling of the retinogeniculate synapse. *Neuron.* 2000. 28 (3): 955–966.
- Clarke P.G.H., Martin K.A.C., Whitteridge D., Rao V.M.* The dorsal lateral geniculate nucleus of the sheep and its retinal connections. *Q. J. Exp. Physiol.* 1988. 73 (3): 295–304.
- Colby C.L.* Corticotectal circuit in the cat: a functional analysis of the lateral geniculate nucleus layers of origin. *J. Neurophysiol.* 1988. 59 (6): 1783–1797.
- Coleman L.A., Friedlander M.J.* Intracellular injections of permanent tracers in the fixed slice: a comparison of HRP and biocytin. *J. Neurosci. Methods.* 1992. 44 (2–3): 167–177.
- Coleman L.A., Friedlander M.J.* Postnatal dendritic development of Y-like geniculocortical relay neurons. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2002. 20 (3–5): 137–159.
- Cragg B.G.* The development of synapses in the visual system of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1975. 160 (2): 147–166.
- Crair M.C., Gillespie D.C., Stryker M.P.* The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. *Science* (80-). 1998. 279 (5350): 566–570.
- Crair M.C., Horton J.C., Antonini A., Stryker M.P.* Emergence of ocular dominance columns in cat visual cortex by 2 weeks of age. *J. Comp. Neurol.* 2001. 430 (2): 235–249.
- Cynader M.* Prolonged sensitivity to monocular deprivation in dark-reared cats: Effects of age and visual exposure. *Dev. Brain Res.* 1983. 8 (2–3): 155–164.
- Dalva M.B., Ghosh A., Shatz C.J.* Independent control of dendritic and axonal form in the developing lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 1994. 14 (6): 3588–3602.
- Daniels J.D., Pettigrew J.D., Norman J.L.* Development of single-neuron responses in kitten's lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 1978. 41 (6): 1373–1393.
- Derrington A.M., Fuchs A.F.* Spatial and temporal properties of X and Y cells in the cat lateral geniculate nucleus. *J. Physiol.* 1979. 293 (1): 347–364.
- Derrington A.M., Hawken M.J.* Spatial and temporal properties of cat geniculate neurones after prolonged deprivation. *J. Physiol.* 1981. 314 (1): 107–120.
- Doty R.W., Glickstein M., Calvin W.H.* Lamination of the lateral geniculate nucleus in the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *J. Comp. Neurol.* 1966. 127 (3): 335–340.
- Dreher B., Leventhal A.G., Hale P.T.* Geniculate input to cat visual cortex: a comparison of area 19 with areas 17 and 18. *J. Neurophysiol.* 1980. 44 (4): 804–826.
- Dubin M., Stark L., Archer S.* A role for action-potential activity in the development of neuronal connections in the kitten retinogeniculate pathway. *J. Neurosci.* 1986. 6 (4): 1021–1036.
- Duffy K.R., Holman K.D., Mitchell D.E.* Shrinkage of X cells in the lateral geniculate nucleus after monocular deprivation revealed by FoxP2 labeling. *Vis. Neurosci.* 2014. 31 (3): 253–261.
- Duffy K.R., Lingley A.J., Holman K.D., Mitchell D.E.* Susceptibility to monocular deprivation following immersion in darkness either late into or beyond the critical period. *J. Comp. Neurol.* 2016. 524 (13): 2643–2653.
- Elgeti H., Elgeti R., Fleischhauer K.* Postnatal growth of the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Anat. Embryol. (Berl).* 1976. 149 (1): 1–13.
- Enroth-Cugell C., Robson J.G.* The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J. Physiol.* 1966. 187 (3): 517–552.
- Enroth-Cugell C., Robson J.G.* Functional characteristics and diversity of cat retinal ganglion cells. Basic characteristics and quantitative description. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984. 25 (3): 250–267.
- Enroth-Cugell C., Robson J.G., Schweitzer-Tong D.E., Watson A.B.* Spatio-temporal interactions in cat retinal ganglion cells showing linear spatial summation. *J. Physiol.* 1983. 341 (November 2015): 279–307.
- Erişir A., Van Horn S.C., Sherman S.M., Erişir A., Van Horn S.C., Sherman S.M.* Distribution of synapses in the lateral geniculate nucleus of the cat: Differences between laminae A and A1 and between relay cells and interneurons. *J. Comp. Neurol.* 1998. 390 (2): 247–255.

- Espinosa J.S., Stryker M.P.* Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron*. 2012. 75 (2): 230–249.
- Eysel U.T., Wolfhard U.* Morphological fine tuning of retinotopy within the cat lateral geniculate nucleus. *Neurosci. Lett.* 1983. 39 (1): 15–20.
- Feller M.B., Scanziani M.* A precritical period for plasticity in visual cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2005. 15 (1): 94–100.
- Ferster D., Levy S.* The axonal arborizations of lateral geniculate neurons in the striate cortex of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1978. 182 (5): 923–944.
- Firth S.I., Wang C.T., Feller M.B.* Retinal waves: Mechanisms and function in visual system development. *Cell Calcium*. 2005. 37 (5 SPEC. ISS.): 425–432.
- Frascella J., Lehmkuhle S.* A comparison between Y-cells in A-laminae and lamina C of cat dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 1984. 52 (5): 911–920.
- Freeman R.D., Lai C.E.* Development of the optical surfaces of the kitten eye. *Vision Res.* 1978. 18 (4): 399–407.
- Freund T.F., Martin K.A.C., Whitteridge D.* Innervation of cat visual areas 17 and 18 by physiologically identified X- and Y- type thalamic afferents. I. Arborization patterns and quantitative distribution of postsynaptic elements. *J. Comp. Neurol.* 1985. 242 (2): 263–274.
- Friedlander M.J.* Structure of physiologically classified neurones in the kitten dorsal lateral geniculate nucleus. *Nature*. 1982. 300 (5888): 180–183.
- Friedlander M.J.* The changing roles of neurons in the cortical subplate. *Front Neuroanat.* 2009. 3 (AUG): 1–8.
- Friedlander M.J., Lin C.S., Sherman S.M.* Structure of physiologically identified X and Y cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Science* (80-). 1979. 204 (4397): 1114–1117.
- Friedlander M.J., Lin C.S., Stanford L.R., Sherman S.M.* Morphology of functionally identified neurons in lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurophysiol.* 1981. 46 (1): 80–129.
- Friedlander M.J., Martin K.A., Vahle-Hinz C.* The structure of the terminal arborizations of physiologically identified retinal ganglion cell Y axons in the kitten. *J. Physiol.* 1985. 359 (1): 293–313.
- Friedlander M.J., Stanford L.R.* Effects of monocular deprivation on the distribution of cell types in the LGNd: A sampling study with fine-tipped micropipettes. *Exp. Brain Res.* 1984. 53 (2): 451–461.
- Friedlander M.J., Stanford L.R., Sherman S.M.* Effects of monocular deprivation on the structure-function relationship of individual neurons in the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 1982. 2 (3): 321–330.
- Garraghty P.E.* Mixed cells in the cat lateral geniculate nucleus: Functional convergence or error in development? *Brain Behav Evol.* 1985. 26 (1): 58–64.
- Garraghty P.E., Roe A., Sur M.* Specification of retinogeniculate X and Y axon arbors in cats: fundamental differences in developmental programs. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1998. 107 (2): 227–231.
- Garraghty P.E., Frost D.O., Sur M.* The morphology of retinogeniculate X- and Y-cell axonal arbors in dark-reared cats. *Exp. Brain Res.* 1987. 66 (1): 85–92.
- Geisert E.E.* Cortical projections of the lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1980. 190 (4): 793–812.
- Geisert E.E.* The projection of the lateral geniculate nucleus to area 18. *J. Comp. Neurol.* 1985. 238 (1): 101–106.
- Ghosh A., Shatz C.J.* Pathfinding and target selection by developing geniculocortical axons. *J. Neurosci.* 1992. 12 (1): 39–55.
- Gilbert C.D., Kelly J.P.* The projections of cells in different layers of the cat's visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 1975. 163 (1): 81–105.
- Graham J.* An autoradiographic study of the efferent connections of the superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1977. 173 (4): 629–54.
- Grubb M.S., Thompson I.D.* Biochemical and anatomical subdivision of the dorsal lateral geniculate nucleus in normal mice and in mice lacking the $\beta 2$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Vision Res.* 2004. 44 (28 SPEC.ISS.): 3365–3376.
- Guillery R.W.* A study of Golgi preparations from the dorsal lateral geniculate nucleus of the adult cat. *J. Comp. Neurol.* 1966. 128 (1): 21–50.
- Guillery R.W., Geisert E.E., Polley E.H., Mason C.A.* An analysis of the retinal afferents to the cat's medial interlaminar nucleus and to its rostral thalamic extension, the "geniculate wing." *J. Comp. Neurol.* 1980. 194 (1): 117–142.
- Guimarães A., Zaremba S., Hockfield S., Guimaraes A., Zaremba S., Hockfield S.* Molecular and morphological changes in the cat lateral geniculate nucleus and visual cortex induced by visual deprivation are revealed by monoclonal antibodies Cat-304 and Cat-301. *J. Neurosci.* 1990. 10 (9): 3014–3024.
- Hamasaki D.I., Flynn J.T.* Physiological properties of retinal ganglion cells of 3-week-old kittens. *Vision Res.* 1977. 17 (2): 275–284.
- Hartline H.K.* The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *Am. J. Physiol. Content.* 1938. 121 (2): 400–415.
- Hayhow W.R.* The cytoarchitecture of the lateral geniculate body in the cat in relation to the distribution of crossed and uncrossed optic fibers. *J. Comp. Neurol.* 1958. 110 (1): 1–63.

- Hebb D.O.* The organization of behaviour. New York: Wiley; 1949.
- Henderson Z.* An anatomical investigation of projections from lateral geniculate nucleus to visual cortical areas 17 and 18 in newborn kitten. *Exp. Brain Res.* 1982. 46 (2): 177–185.
- Herbin M., Miceli D., Repérant J., Massicotte G., Roy G., Réperant J.* Postnatal development of thalamocortical projections upon striate and extrastriate visual cortical areas in the cat. *Anat. Embryol. (Berl)*. 2000. 202 (5): 431–442.
- Hickey T.L.* Development of the dorsal lateral geniculate nucleus in normal and visually deprived cats. *J. Comp. Neurol.* 1980. 189 (3): 467–481.
- Hickey T.L., Hitchcock P.F.* Genesis of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1984. 228 (2): 186–199.
- Hickey T.L., Spear P.D., Kratz K.E.* Quantitative studies of cell size in the cat's dorsal lateral geniculate nucleus following visual deprivation. *J. Comp. Neurol.* 1977. 172 (2): 265–281.
- Hitchcock P.F., Hickey T.L., Dunkel C.G.* Genesis of morphologically identified neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1984. 228 (2): 200–209.
- Hoffmann K-P., Sireteanu R.* Interlaminar differences in the effects of early and late monocular deprivation on the visual acuity of cells in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Neurosci. Lett.* 1977. 5 (3–4): 171–175.
- Hoffmann K-P., Stone J., Sherman S.M.* Relay of receptive-field properties in dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurophysiol.* 1972. 35 (4): 518–531.
- Holländer H., Vanegas H.* The projection from the lateral geniculate nucleus onto the visual cortex in the cat. A quantitative study with horseradish-peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 1977. 173 (3): 519–536.
- Hooks B.M., Chen C.* Distinct roles for spontaneous and visual activity in remodeling of the retinogeniculate synapse. *Neuron.* 2006. 52 (2): 281–291.
- Van Horn S.C., Erişir A., Sherman S.M.* Relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 2000. 416 (4): 509–520.
- Hubel D.H., Wiesel T.N.* The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.* 1970. 206 (2): 419–36.
- Huberman A.D., Feller M.B., Chapman B.* Mechanisms Underlying Development of Visual Maps and Receptive Fields. *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. 31 (1): 479–509.
- Huberman A.D., Murray K.D., Warland D.K., Feldheim D.A., Chapman B.* Ephrin-As mediate targeting of eye-specific projections to the lateral geniculate nucleus. *Nat. Neurosci.* NIH Public Access; 2005. 8 (8): 1013–1021.
- Huberman A.D., Speer C.M., Chapman B.* Spontaneous Retinal Activity Mediates Development of Ocular Dominance Columns and Binocular Receptive Fields in V1. *Neuron.* 2006. 52 (2): 247–254.
- Humphrey A.L., Sur M., Uhrlich D.J., Sherman S.M.* Projection patterns of individual X- and Y-cell axons from the lateral geniculate nucleus to cortical area 17 in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1985a. 233 (2): 159–189.
- Humphrey A.L., Sur M., Uhrlich D.J., Sherman S.M.* Termination patterns of individual X- and Y-cell axons in the visual cortex of the cat: Projections to area 18, to the 17/18 border region, and to both areas 17 and 18. *J. Comp. Neurol.* 1985b. 233 (2): 190–212.
- Humphrey A.L., Weller R.E.* Functionally distinct groups of X-cells in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1988a. 268 (3): 429–447.
- Humphrey A.L., Weller R.E.* Structural correlates of functionally distinct X-cells in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1988b. 268 (3): 448–468.
- Ikeda H., Tremain K.E.* The development of spatial resolving power of lateral geniculate neurones in kittens. *Exp. Brain Res.* 1978. 31 (2): 193–206.
- Kageyama G.H., Wong-Riley M.T.T.* The histochemical localization of cytochrome oxidase in the retina and lateral geniculate nucleus of the ferret, cat, and monkey, with particular reference to retinal mosaics and on/off-center visual channels. *J. Neurosci.* 1984. 4 (10): 2445–2459.
- Kalil R.* Dark rearing in the cat: effects on visuomotor behavior and cell growth in the dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1978a. 178(3): 451–467.
- Kalil R.* Development of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1978b. 182 (2): 265–291.
- Kato N., Kawaguchi S., Miyata H.* Geniculocortical projection to layer I of area 17 in kittens: orthograde and retrograde HRP studies. *J. Comp. Neurol.* 1984. 225 (3): 441–447.
- Kawano J.* Cortical projections of the parvocellular laminae C of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: an anterograde wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase study. *J. Comp. Neurol.* 1998. 392 (4): 439–457.
- Kennedy H., Salin P., Bullier J., Horsburgh G.* Topography of developing thalamic and cortical pathways in the visual system of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1994. 348 (2): 298–319.
- Kind P.C., Beaver C.J., Mitchell D.E.* Effects of early periods of monocular deprivation and reverse lid suture on the development of cat-301 immunoreactivity in the dorsal lateral geniculate nucleus

- (dLGN) of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1995. 359 (4): 523–536.
- Kratz K.E.* Spatial and temporal sensitivity of lateral geniculate cells in dark-reared cats. *Brain Res.* 1982. 251 (1): 55–63.
- Kratz K.E., Sherman S.M., Kalil R.* Lateral geniculate nucleus in dark-reared cats: Loss of Y cells without changes in cell size. *Science* (80-). 1979. 203 (4387): 1353–1355.
- Kratz K.E., Webb S.V., Sherman S.M.* Effects of early monocular lid suture upon neurons in the cat's medial interlaminar nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1978. 181 (3): 615–625.
- Kuffler S.W.* Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J. Neurophysiol.* 1953. 16 (1): 37–68.
- Laemle L., Benhamida C., Purpura D.P.* Laminar distribution of geniculo-cortical afferents in visual cortex of the postnatal kitten. *Brain Res.* 1972. 41 (1): 25–37.
- Land P.W., Shamalla-Hannah L.* Transient expression of synaptic zinc during development of uncrossed retinogeniculate projections. *J. Comp. Neurol.* 2001. 433 (4): 515–525.
- Lee D., Lee C., Malpeli J.G.* Acuity-sensitivity trade-offs of X and Y cells in the cat lateral geniculate complex: role of the medial interlaminar nucleus in scotopic vision. *J. Neurophysiol.* 1992. 68 (4): 1235–1247.
- Lehmkuhle S., Kratz K.E., Mangel S.C., Sherman S.M.* Effects of early monocular lid suture on spatial and temporal sensitivity of neurons in dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurophysiol.* 1980. 43 (2): 542–556.
- LeVay S., Ferster D.* Relay cell classes in the lateral geniculate nucleus of the cat and the effects of visual deprivation. *J. Comp. Neurol.* 1977. 172 (4): 563–584.
- LeVay S., Sherk H.* The visual claustrum of the cat. I. Structure and connections. *J. Neurosci.* 1981. 1 (9): 956–980.
- LeVay S., Stryker M.P., Shatz C.J.* Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: A quantitative study. *J. Comp. Neurol.* 1978. 179 (1): 223–244.
- Leventhal A.G.* Evidence that the different classes of relay cells of the cat's lateral geniculate nucleus terminate in different layers of the striate cortex. *Exp. Brain Res.* 1979. 37 (2): 349–372.
- Linden D.C., Guillery R.W., Cucchiari J.* The dorsal lateral geniculate nucleus of the normal ferret and its postnatal development. *J. Comp. Neurol.* 1981. 203(2): 189–211.
- Lingley A.J., Mitchell D.E., Crowder N.A., Duffy K.R.* Modification of peak plasticity induced by brief dark exposure. *Neural. Plast.* 2019. 2019: 1–10.
- Lo F.-S., Ziburkus J., Guido W.* Synaptic mechanisms regulating the activation of a Ca²⁺-mediated plateau potential in developing relay cells of the LGN. *J. Neurophysiol.* 2002. 87 (3): 1175–1185.
- Luskin M.B., Shatz C.J.* Neurogenesis of the cat's primary visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 1985. 242 (4): 611–631.
- MacNeil M.A., Lomber S.G., Payne B.R.* Thalamic and cortical projections to middle suprasylvian cortex of cats: Constancy and variation. *Exp. Brain Res.* 1997. 114 (1): 24–32.
- Mangel S.C., Wilson J.R., Sherman S.M.* Development of neuronal response properties in the cat dorsal lateral geniculate nucleus during monocular deprivation. *J. Neurophysiol.* 1983. 50 (1): 240–264.
- Manger P.R., Restrepo C.E., Innocenti G.M.* The superior colliculus of the ferret: Cortical afferents and efferent connections to dorsal thalamus. *Brain Res.* 2010. 1353: 74–85.
- Mason C.A.* Development of terminal arbors of retinogeniculate axons in the kitten – I. Light microscopical observations. *Neuroscience.* 1982. 7 (3): 541–559.
- Mastronarde D.N.* Organization of the cat's optic tract as assessed by single-axon recordings. *J. Comp. Neurol.* 1984. 227 (1): 14–22.
- Mastronarde D.N.* Two classes of single-input X-cells in cat lateral geniculate nucleus. I. Receptive-field properties and classification of cells. *J. Neurophysiol.* 1987. 57 (2): 357–380.
- McConnell S., Ghosh A., Shatz C.* Subplate pioneers and the formation of descending connections from cerebral cortex. *J. Neurosci.* 1994. 14 (4): 1892–1907.
- McConnell S.K., Ghosh A., Shatz C.J.* Subplate neurons pioneer the first axon pathway from the cerebral cortex. *Science* (80-). 1989. 245 (4921): 978–982.
- Meister M., Wong R.O., Baylor D.A., Shatz C.J.* Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. *Sci.* (New York). 1991. 252 (5008): 939–943.
- Merkulyeva N., Mikhalkin A., Zykin P.* Early postnatal development of the lamination in the lateral geniculate nucleus A-layers in cats. *Cell Mol. Neurobiol.* Springer US; 2018. 38 (5): 1137–1143.
- Mikhalkin A., Nikitina N., Merkulyeva N.* Heterochrony of postnatal accumulation of nonphosphorylated heavy-chain neurofilament by neurons of the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* 2021. 529 (7): 1430–1441.
- Mikhalkin A.A., Merkulyeva N.S.* Peculiarities of age-related dynamics of neurons in the cat lateral geniculate nucleus as revealed in frontal versus sagittal slices. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2021. 57 (5): 1001–1007.

- Mitzdorf U., Singer W.* Laminar segregation of afferents to lateral geniculate nucleus of the cat: an analysis of current source density. *J. Neurophysiol.* 1977. 40 (6): 1227–1244.
- Molnár Z., Blakemore C.* How do thalamic axons find their way to the cortex? *Trends Neurosci.* 1995. 18 (9): 389–397.
- Montero V.M.* A quantitative study of synaptic contacts on interneurons and relay cells of the cat lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.* 1991. 86 (2): 257–270.
- Mower G.D., Burchfiel J.L., Duffy F.H.* The effects of dark-rearing on the development and plasticity of the lateral geniculate nucleus. *Dev. Brain Res.* 1981. 1 (3): 418–424.
- Mullen R.J., Buck C.R., Smith A.M.* NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates. *Development.* 1992. 116 (1): 201–211.
- Murakami D.M., Wilson P.D.* The effect of monocular deprivation on cells in the C-laminae of the cat lateral geniculate nucleus. *Dev. Brain Res.* 1983. 9 (3): 353–358.
- Murakami D.M., Wilson P.D.* The development of soma size changes in the C-laminae of the cat lateral geniculate nucleus following monocular deprivation. *Dev. Brain Res.* 1987. 35 (2): 215–224.
- Murphy P., Sillito A.* Functional morphology of the feedback pathway from area 17 of the cat visual cortex to the lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 1996. 16 (3): 1180–1192.
- Murphy P.C., Duckett S.G., Sillito A.M.* Comparison of the laminar distribution of input from areas 17 and 18 of the visual cortex to the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurosci.* 2000. 20 (2): 845–853.
- Najdzion J., Wasilewska B., Bogus-Nowakowska K., Równiak M., Sztejn S., Robak A.* A morphometric comparative study of the lateral geniculate body in selected placental mammals: the common shrew, the bank vole, the rabbit, and the fox. *Folia Morphol. (Warsz).* 2009. 68 (2): 70–78.
- Niimi K., Matsuoka H., Yamazaki Y., Matsumoto H.* Thalamic afferents to the visual cortex in the cat studied by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Behav. Evol.* 1981. 18 (3): 127–139.
- Norman J.L., Pettigrew J.D., Daniels J.D.* Early development of X-cells in kitten lateral geniculate nucleus. *Science* (80-). 1977. 198 (4313): 202–204.
- Olson C.R., Freeman R.D.* Profile of the sensitive period for monocular deprivation in kittens. *Exp. Brain Res.* 1980. 39 (1): 17–21.
- Payne B.R., Peters A.* The concept of cat primary visual cortex. In: *Ads. Payne B.R., Peters A. Cat Prim Vis cortex.* San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto: Elsevier, 2002. 1–129 pp.
- Peters A., Palay S.L.* The morphology of laminae A and A1 of the dorsal nucleus of the lateral geniculate body of the cat. *J. Anat.* 1966. 100 (3): 451–486.
- Pfeiffenberger C., Yamada J., Feldheim D.A.* Ephrin-As and patterned retinal activity act together in the development of topographic maps in the primary visual system. *J. Neurosci.* 2006. 26 (50): 12873–12884.
- Portera-Cailliau C., Pan D.T., Yuste R.* Activity-regulated dynamic behavior of early dendritic protrusions: evidence for different types of dendritic filopodia. *J. Neurosci.* 2003. 23 (18): 7129–7142.
- Raczkowski D., Uhrich D.J., Sherman S.M.* Morphology of retinogeniculate X and Y axon arbors in cats raised with binocular lid suture. *J. Neurophysiol.* 1988. 60 (6): 2152–2167.
- Ramoá A., McCormick D.* Enhanced activation of NMDA receptor responses at the immature retinogeniculate synapse. *J. Neurosci.* 1994. 14 (4): 2098–2105.
- Rapaport D.H., Stone J.* The area centralis of the retina in the cat and other mammals: Focal point for function and development of the visual system. *Neuroscience.* 1984. 11 (2): 289–301.
- Reese B.E.* ‘Hidden lamination’ in the dorsal lateral geniculate nucleus: the functional organization of this thalamic region in the rat. *Brain Res. Rev.* 1988. 13 (2): 119–137.
- Reese B.E., Guillery R.W., Marzi C.A., Tassinari G.* Position of axons in the cat’s optic tract in relation to their retinal origin and chiasmatic pathway. *J. Comp. Neurol.* 1991. 306 (4): 539–553.
- Rodieck R.W.* Visual Pathways. *Annu Rev Neurosci.* 1979. 2 (1): 193–225.
- Rosenquist A.C., Edwards S.B., Palmer L.A.* An autoradiographic study of the projections of the dorsal lateral geniculate nucleus and the posterior nucleus in the cat. *Brain Res.* 1974. 80 (1): 71–93.
- Rusoff A.C., Dubin M.W.* Development of receptive-field properties of retinal ganglion cells in kittens. *J. Neurophysiol.* 1977. 40 (5): 1188–1198.
- Sanderson K.J.* The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial interlaminar nuclei in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1971a. 143 (1): 101–117.
- Sanderson K.J.* Visual field projection columns and magnification factors in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Exp. Brain Res.* 1971b. 13 (2): 159–177.
- Sanderson K.J., Haight J.R., Pettigrew J.D.* The dorsal lateral geniculate nucleus of macropodid marsupials: Cytoarchitecture and retinal projections. *J. Comp. Neurol.* 1984. 224 (1): 85–106.
- Sarnat H.B., Nochlin D., Born D.E.* Neuronal nuclear antigen (NeuN): a marker of neuronal maturation in early human fetal nervous system. *Brain Dev.* 1998. 20 (2): 88–94.

- Saul A.B.* Lagged cells. *NeuroSignals*. 2008. 16 (2–3): 209–225.
- Shaffery J.P., Roffwarg H.P., Speciale S.G., Marks G.A.* Ponto-geniculo-occipital-wave suppression amplifies lateral geniculate nucleus cell-size changes in monocularly deprived kittens. *Dev. Brain Res.* 1999. 114 (1): 109–119.
- Shapley R., Hochstein S.* Visual spatial summation in two classes of geniculate cells. *Nature*. 1975. 256 (5516): 411–413.
- Shatz C.* The prenatal development of the cat's retinogeniculate pathway. *J. Neurosci.* 1983. 3 (3): 482–499.
- Shatz C., Kirkwood P.* Prenatal development of functional connections in the cat's retinogeniculate pathway. *J. Neurosci.* 1984. 4 (5): 1378–1397.
- Shatz C., Luskin M.* The relationship between the geniculocortical afferents and their cortical target cells during development of the cat's primary visual cortex. *J. Neurosci.* 1986. 6 (12): 3655–3668.
- Sherman S.M.* Development of retinal projections to the cat's lateral geniculate nucleus. *Trends Neurosci.* 1985. 8: 350–355.
- Sherman S.M., Friedlander M.J.* Identification of X versus Y properties for interneurons in the A-laminae of the cat's lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.* 1988. 73 (2): 384–392.
- Sherman S.M., Hoffmann K.P., Stone J.* Loss of a specific cell type from dorsal lateral geniculate nucleus in visually deprived cats. *J. Neurophysiol.* 1972. 35 (4): 532–541.
- Sherman S.M., Sherman S.M.* Development of interocular alignment in cats. *Brain Res.* 1972. 37 (2): 187–203.
- Sherman S.M., Spear P.D.* Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. *Physiol. Rev.* 1982. 62 (2): 738–855.
- Singer W., Bedworth N.* Inhibitory interaction between X and Y units in the cat lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* 1973. 49 (2): 291–307.
- Sireteanu R., Hoffmann K.-P.* Relative frequency and visual resolution of X- and Y-cells in the LGN of normal and monocularly deprived cats: Interlaminar differences. *Exp. Brain Res.* 1979. 34 (3): 591–603.
- Spear P.D., McCall A., Tumosa N.* W- and Y-cells in the C layers of the cat's lateral geniculate nucleus: Normal properties and effects of monocular deprivation. *J. Neurophysiol.* 1989. 61 (1): 58–73.
- Sretavan D.W., Shatz C.J.* Prenatal development of retinal ganglion cell axons: segregation into eye-specific layers within the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 1986. 6 (1): 234–251.
- Sretavan D.W., Shatz C.J.* Axon trajectories and pattern of terminal arborization during the prenatal development of the cat's retinogeniculate pathway. *J. Comp. Neurol.* 1987. 255 (3): 386–400.
- Stanford L.R., Friedlander M.J., Sherman S.M.* Morphology of physiologically identified W-cells in the C laminae of the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 1981. 1 (6): 578–584.
- Stone J.* Parallel processing in the visual system. The classification of retinal ganglion cells and its impact on the neurobiology of vision. Ed. Blakemore C. Q. Rev. Biol. New York and London: Plenum press, 1983.
- Sur M.* Development and plasticity of retinal X and Y axon terminations in the cat's lateral geniculate nucleus. *Brain Behav. Evol.* 1988. 31 (4): 243–251.
- Sur M., Esguerra M., Garraghty P.E., Kritzer M.F., Sherman S.M.* Morphology of physiologically identified retinogeniculate X- and Y-axons in the cat. *J. Neurophysiol.* 1987. 58 (1): 1–32.
- Sur M., Humphrey A.L., Sherman S.M.* Monocular deprivation affects X- and Y-cell retinogeniculate terminations in cats. *Nature*. 1982. 300 (5888): 183–185.
- Sur M., Sherman S.M.* Retinogeniculate terminations in cats: morphological differences between X and Y cell axons. *Science*. 1982. 218 (4570): 389–391.
- Sur M., Weller R.E., Sherman S.M.* Development of X- and Y-cell retinogeniculate terminations in kittens. *Nature*. 1984. 310 (5974): 246–249.
- Sutton J.K., Brunso-Bechtold J.K., Brunso-Bechtold J.K., Brunso-Bechtold J.K.* A golgi study of dendritic development in the dorsal lateral geniculate nucleus of normal ferrets. *J. Comp. Neurol.* 1991. 309 (1): 71–85.
- Szentágothai J.* Neuronal and synaptic architecture of the lateral geniculate nucleus. In: Ed. *Jung R.* Vis centers brain Handb Sens Physiol. Berlin, Heidelberg: Springer, 1973. P. 141–176.
- Szentágothai J.* The modular architectonic principle of neural centers. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1983. P. 11–61.
- Tamamaki N., Uhlrich D.J., Sherman S.M.* Morphology of physiologically identified retinal X and Y axons in the cat's thalamus and midbrain as revealed by intraaxonal injection of biocytin. *J. Comp. Neurol.* 1995. 354 (4): 583–607.
- Tello F.* Disposición macroscópica y estructura del cuerpo geniculado externo. *Trab Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid.* 1904. 3: 39–62.
- Teo L., Homman-Ludiye J., Rodger J., Bourne J.A.* Discrete ephrin-B1 expression by specific layers of the primate retinogeniculostriate system continues throughout postnatal and adult life. *J. Comp. Neurol.* 2012. 520 (13): 2941–2956.
- Thorn F., Gollender M., Erickson P., Frank T., Morton G., Paul E.* The development of the kitten's visual optics. *Vision Res.* 1976. 16 (10): 1145–1149.
- Tieman S.B., Nickla D.L., Gross K., Hickey T.L., Tumosa N.* Effects of unequal alternating monocular

- exposure on the sizes of cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1984. 225 (1): 119–128.
- Torrealba F., Guillery R.W., Eysel U., Polley E.H., Mason C.A.* Studies of retinal representations within the cat's optic tract. *J. Comp. Neurol.* 1982. 211 (4): 377–396.
- Tsumoto T., Suda K.* Postnatal development of the corticofugal projection from striate cortex to lateral geniculate nucleus in kittens. *Dev. Brain Res.* 1982. 4 (3): 323–332.
- Turner E.C., Sawyer E.K., Kaas J.H.* Optic nerve, superior colliculus, visual thalamus, and primary visual cortex of the northern elephant seal (*Mirounga angustirostris*) and California sea lion (*Zalophus californianus*). *J. Comp. Neurol.* 2017. 525 (9): 2109–2132.
- Updyke B.V.* The pattern of projection of cortical areas 17, 18, and 19 onto the laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1975. 163 (4): 377–395.
- Vardalaki D., Chung K., Harnett M.T.* Filopodia are a structural substrate for silent synapses in adult neocortex. *Nature. Springer US*; 2022. 612 (7939): 323–327.
- Le Vay S., McConnell S.K.* ON and OFF layers in the lateral geniculate nucleus of the mink. *Nature.* 1982. 300 (5890): 350–351.
- Walsh C., Guillery R.W.* Fibre order in the pathways from the eye to the brain. *Trends Neurosci.* 1984. 7 (6): 208–211.
- Walsh C., Guillery R.W.* Age-related fiber order in the optic tract of the ferret. *J. Neurosci.* 1985. 5 (11): 3061–3069.
- Walsh C., Polley E.* The topography of ganglion cell production in the cat's retina. *J. Neurosci.* 1985. 5 (3): 741–750.
- Walsh C., Polley E.H., Hickey T.L., Guillery R.W.* Generation of cat retinal ganglion cells in relation to central pathways. *Nature.* 1983. 302 (5909): 611–614.
- Weber A.J., Kalil R.E.* Development of corticogeniculate synapses in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1987. 264 (2): 171–192.
- Weber A.J., Kalil R.E., Hickey T.L.* Genesis of interneurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1986. 252 (3): 385–391.
- Weyer A., Schilling K.* Developmental and cell type-specific expression of the neuronal marker NeuN in the murine cerebellum. *J. Neurosci Res.* 2003. 73 (3): 400–409.
- White C.A., Chalupa L.M., Maffei L., Kirby M.A., Lia B.* Response properties in the dorsal lateral geniculate nucleus of the adult cat after interruption of prenatal binocular interactions. *J. Neurophysiol.* 1989. 62 (5): 1039–1051.
- Wiesel T.N., Hubel D.H.* Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body. *J. Neurophysiol.* 1963. 26 (6): 978–993.
- Williams R.W., Bastiani M.J., Lia B., Chalupa L.M.* Growth cones, dying axons, and developmental fluctuations in the fiber population of the cat's optic nerve. *J. Comp. Neurol.* 1986. 246 (1): 32–69.
- Williams R.W., Rakic P.* Elimination of neurons from the rhesus monkey's lateral geniculate nucleus during development. *J. Comp. Neurol.* 1988. 272 (3): 424–436.
- Wilson J.R., Friedlander M.J., Sherman S.M., Williams P.H., Wilson J.R., Friedlander M.J., Sherman S.M.* Fine structural morphology of identified X- and Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Proc. R. Soc. London Ser. B. Biol. Sci.* 1984. 221 (1225): 411–436.
- Wilson P.D., Rowe M.H., Stone J.* Properties of relay cells in cat's lateral geniculate nucleus: a comparison of W-cells with X- and Y-cells. *J. Neurophysiol.* 1976. 39 (6): 1193–1209.
- Wong R.O.L., Hughes A.* Developing neuronal populations of the cat retinal ganglion cell layer. *J. Comp. Neurol.* 1987. 262 (4): 473–495.
- Xu X., Ichida J.M., Allison J.D., Boyd J.D., Bonds A.B., Casagrande V.A.* A comparison of koniocellular, magnocellular and parvocellular receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J. Physiol.* 2001. 531 (1): 203–218.
- Yeh C.-I., Stoelzel C.R., Alonso J.-M.* Two different types of Y cells in the cat lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 2003. 90 (3): 1852–1864.
- Yeh C.I., Stoelzel C.R., Weng C., Alonso J.M.* Functional consequences of neuronal divergence within the retinogeniculate pathway. *J. Neurophysiol.* 2009. 101 (4): 2166–2185.
- Zahs K.R., Stryker M.P.* The projection of the visual field onto the lateral geniculate nucleus of the ferret. *J. Comp. Neurol.* 1985. 241 (2): 210–224.
- Zhang J., Ackman J.B., Xu H.P., Crair M.C.* Visual map development depends on the temporal pattern of binocular activity in mice. *Nat. Neurosci.* Nature Publishing Group; 2011. 15 (2): 298–307.
- Zhou Y., Leventhal A., Thompson K.* Visual deprivation does not affect the orientation and direction sensitivity of relay cells in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurosci.* 1995. 15 (1): 689–698.

**THE DORSAL LATERAL GENICULATE NUCLEUS:
ANATOMY, HISTOLOGY, ONTOGENESIS****A. A. Mikhalkin^a and N. S. Merkulyeva^{a, #}**^a*Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint Petersburg, Russia*[#]*e-mail: mer-natalia@yandex.ru*

Review is devoted to the structure and function of the main visual thalamic nucleus – dorsal part of the lateral geniculate nucleus, and its formation during prenatal and postnatal ontogenesis. The structure and ontogeny of the related structures (retinal ganglion cells and visual cortex, and their projections) are also reviewed. Particular attention is paid to the morphological and functional differences between X, Y, and W parallel channels, and to the development of different layers of the dorsal the lateral geniculate nucleus.

Keywords: dorsal lateral geniculate nucleus, ontogeny, vision, X, Y and W channels, A-layers, C-layers, cat

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 159.91

**ВЛИЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ ДВИЖЕНИЙ ПАЛЬЦЕВ
РУКИ НА МОТОРНЫЙ ОТВЕТ, ВЫЗВАННЫЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ. ЭФФЕКТ, СВЯЗАННЫЙ
С ВОЗМОЖНОЙ РЕАКЦИЕЙ СИСТЕМЫ ЗЕРКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ**

© 2023 г. К. Ньето-Доваль¹, А. А. Рагимова¹, М. Феурра¹, *

¹Центр нейроэкономики и когнитивных исследований Института когнитивных нейронаук,
Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Москва, Россия

*e-mail: mfeurra@hse.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 07.12.2022 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

Исследования зеркальных нейронов прошли долгий путь с момента их открытия у приматов до современных экспериментов на людях. Однако остается много методологических вопросов о способе и времени предъявления стимулов в таких исследованиях. Каков оптимальный способ предъявления моторных стимулов? Можно ли оценить временную динамику эффекта зеркальных нейронов с помощью транскраниальной магнитной стимуляции в определенных отрезки времени? В текущем исследовании мы рассматривали различные типы предъявления стимулов (фото и видео движения руки), используя одноимпульсную транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) первичной моторной коры (M1) доминантного полушария в разных временных окнах (0, 320, 640 мс). Были зарегистрированы моторные вызванные потенциалы (МВП) от первой тыльной межкостной мышцы (FDI, мышца указательного пальца) и от мышцы, отводящей мизинец (ADM, мышца мизинца) с помощью клейких электродов, размещенных на мышцах рук, у 11 здоровых испытуемых в состоянии покоя с ортогональным положением рук при наблюдении за зрительными стимулами в трех различных условиях предъявления. Результаты исследования показали, что видеостимулы вызывают самый сильный зеркальный эффект при подаче ТМС-стимула через 320 мс с момента предъявления движения. Этот эффект специфичен для определенных мышц. Полученные данные помогут сформировать оптимальный протокол для исследования системы зеркальных нейронов у человека и будут способствовать дальнейшему применению его в клинике при исследованиях на пациентах и при реабилитации.

Ключевые слова: система зеркальных нейронов, транскраниальная магнитная стимуляция, первичная моторная кора, моторные вызванные потенциалы

DOI: 10.31857/S0044467723030115, EDN: TTOQDZ

ВВЕДЕНИЕ

С момента открытия зеркальных нейронов проведено много исследований, направленных на изучение их происхождения и функционирования. Зеркальные нейроны — это группа нейронов, которые активизируются как при выполнении действия самим индивидом, так и при наблюдении за действием, которое выполняет другой индивид (Rizzolatti, Craighero, 2004; Di Pellegrino, 1992). Было показано, что у животных зеркальные нейроны пассивно связаны с пониманием дей-

ствий, а у человека также активно участвуют в процессе обучения при имитации действий других людей (Rizzolatti, Craighero, 2004). Таким образом, зеркальные нейроны выполняют функцию преобразования информации о наблюдаемых действиях в наш собственный двигательный паттерн, учитывая индивидуальную способность сопоставлять восприятие действия с его выполнением (Oztop et al., 2006; Umiltà et al., 2001).

Данные нейровизуализационных исследований с применением функциональной маг-

нитно-резонансной томографии (фМРТ) и регистрации нейронов на обезьянах показали локальную активацию зеркальной системы при наблюдении за выполняемым действием (Fogassi et al., 1992; Di Pellegrino et al., 1992; Rizzolatti, Craighero, 2004).

Зеркальные нейроны были впервые обнаружены в области вентральной премоторной коры (PMv, область F5), а затем в нижней теменной доле (IPL) обезьяны. При детальном исследовании к системе зеркальных нейронов у обезьян стали относить и каудальную часть нижней лобной извилины (IFG) (Fogassi et al., 2005; Rizzolatti et al., 1996; Rizzolatti, Craighero, 2004; Rizzolatti et al., 2006).

Методы неинвазивной стимуляции мозга, такие как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), широко используются для исследования зеркальных нейронов у человека¹.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению зеркальных нейронов, несколько важных вопросов остаются без ответа: какой тип представления движения в рамках эксперимента является оптимальным и вызывает самый сильный ответ системы зеркальных нейронов? Какая продолжительность ТМС-стимуляции на моторную кору является оптимальной в рамках изучения зеркальных нейронов? Основная цель данной работы состояла в том, чтобы понять, можно ли модулировать и максимизировать наблюдаемые эффекты системы зеркальных нейронов во время визуализации движения, используя различные виды предъявления стимулов и время ТМС.

В исследованиях зеркальных нейронов на человеке используют различные способы зрительного предъявления стимулов. Однако, несмотря на то, что все они демонстрируют эффекты работы зеркальных нейронов, некоторые способы визуализации двигательных сти-

мулов более надежны, чем другие, в отношении воспроизводимости между предъявлениями стимулов и индивидуальными особенностями испытуемых в зависимости от времени начала ТМС.

К наименее надежным методам можно отнести исследования, основанные на воображении движения (Bianco et al., 2012; Rossini et al., 1999), где результаты зависели от способностей испытуемых к воображению.

Исследования с демонстрацией реальных движений, выполняемых ассистентом во время эксперимента, показывают более высокую воспроизводимость (Bianco et al., 2012; Feurra et al., 2019). Основными недостатками подобных исследований являются невозможность синхронного предъявления движения и ТМС-стимуляции и невозможность идеально воспроизвести движение каждый раз с точно такими же пространственными и временными характеристиками.

На данный момент наиболее надежным методом зрительного предъявления стимулов для изучения зеркальных нейронов является предъявление образов движения в фото- или видеоформате, которые считаются более надежными из-за точного повторения движений и возможности стимуляции с помощью ТМС в определенное и заранее установленное время с высокой точностью во время наблюдения за стимулом, одинаково для всех испытуемых, с использованием программного и аппаратного обеспечения. Способ предъявления стимулов, использованных в данном исследовании, указан в разделе “Методы”. На данный момент в доступной литературе по этой теме используются два разных метода презентации: изображения/фотографии движения руки, обычно в конечной позиции (Catmur et al., 2007, 2011; Taschereau-Dumouchel et al., 2016; Ubaldi et al., 2015), или видео полного движения руки (Barchiesi, Cattaneo, 2013; Errante, Fogassi, 2020; Press et al., 2012). Однако ни в одном из исследований не объясняется причина предпочтения одного из этих видов стимулов, и ни в одном из исследований не было попытки сравнить два типа презентации.

Что касается времени ТМС-стимуляции, мы использовали наиболее часто встречающиеся в предыдущих исследованиях и показавшие свою эффективность параметры (0, 320, 640 мс) (Catmur et al., 2007). Существует небольшое количество исследований,

¹ Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является нейромодулирующей и нейростимулирующей неинвазивной техникой. (Bianco et al., 2012; Brighina et al., 2000; Catmur et al., 2007; Fadiga et al., 1995; Fadiga et al., 2005; Feurra et al., 2019; Rizzolatti, Craighero, 2004; Strafella, Paus, 2000; Urgesi et al., 2006). Катушка подает импульс в виде сильного и кратковременного магнитного поля, которое индуцирует кратковременный электрический ток в целевой области коры головного мозга. Это позволяет произвести быструю и сверхпороговую деполяризацию клеточных мембран стимулируемых нейронов и, как следствие, транссинаптическую гиперполяризацию и деполяризацию взаимосвязанных нейронов (Barker et al., 1987; Wagner et al., 2007).

сравнивающих разное время ТМС-стимуляции, однако полученные результаты требуют уточнения (Barchiesi, Cattaneo, 2013).

В исследованиях зеркальных нейронов, когда зрительный стимул (например, движение пальца) предъявляется в течение определенного периода времени, исследователи обычно применяют ТМС в разные периоды времени от начала предъявления стимула (начальной точки движения) (Barchiesi, Cattaneo, 2013; Catmur et al., 2007, 2011; Errante, Fogassi, 2020; Press et al., 2012; Taschereau-Dumouchel et al., 2016; Ubaldi et al., 2015). Однако систематического исследования по этому вопросу до сих пор не проводилось.

Данная работа – первое исследование, в котором изучается временная динамика двигательной реакции на наблюдение за действием от начала демонстрируемого движения до его прекращения, а также после прекращения действия стимула.

Целью данного исследования было определить оптимальное сочетание вида зрительного предъявления стимула и времени начала применения ТМС для создания наилучшего протокола стимуляции. Мы исследовали различия между двумя наиболее распространенными видами предъявления стимулов (фото и видео) и наиболее часто используемыми вариантами времени начала применения ТМС от начала (для стимулов “фото” и “видео”) либо окончания (для условий “пост-видео”) демонстрируемых движений (0, 320, 640 мс).

Мы предположили, что сочетание стимулов “видео” с началом ТМС-стимуляции через 320 или 640 мс от начала предъявления стимула будет более эффективно, чем “фото”-презентация.

МЕТОДИКА

Участники

В эксперименте приняли участие 11 человек, все были праворукими, 6 испытуемых были женщины, и 5 – мужчины (возрастной диапазон: 20–35 лет). Участники не имели личной или семейной истории неврологических и психических расстройств и отрицали употребление алкоголя и психоактивных веществ за несколько дней до эксперимента. Все участники дали информированное письменное согласие на участие в исследовании и получили финансовое вознаграждение после эксперимента. Исследование соответствова-

ло этическим принципам Хельсинкской декларации, и эксперимент был одобрен Этическим комитетом НИУ ВШЭ, Москва. Во время эксперимента участники сидели в комфортном кресле, держа правую руку расслабленной и в ортогональном положении по отношению к экрану презентации, и получали инструкцию не двигать руками во время экспериментальной сессии.

Настройки ТМС

При помощи нейронавигационной ТМС осуществлялась стимуляция левого полушария, моторной коры (M1) с помощью стимулятора MagPro X100 (MagVenture, Дания), оснащенного индукционной катушкой в форме восьмерки C-V60 (внешний диаметр крыла 75 мм) для получения двухфазных импульсов ТМС. Катушка удерживалась по касательной линии к коже головы, ручка была направлена назад и в сторону под углом 45° к средней сагитальной оси головы участника. Нейронавигационная система (Localite TMS Navigator, Localite GmbH, Германия) использовалась для навигации на основе МРТ-снимков T1, позволяющих локализовать оптимальную точку стимуляции и стабилизировать положение катушки во время поиска точки на моторной коре головного мозга, соответствующей оптимальному мышечному сокращению в ответ на стимуляцию.

Во время процедуры ТМС испытуемые сидели в комфортном кресле с регулируемой позицией. Для измерения моторного порога покоя (гМТ) и сбора данных во время эксперимента катушка ТМС была заменена на индукционную катушку типа “восьмерка” C-V85 (радиус наружного диаметра крыла 75 мм), прикрепленную к системе Axilum TMS Cobot System (Brainbox Ltd). Использовали ту же систему нейронавигации и ранее выбранную “горячую точку”. “Горячая точка” M1 определялась как точка на голове, соответствующая оптимальному положению катушки, позволяющему получить стабильный мышечный ответ от мышц первой дорсальной межкостной мышцы (FDI) и отводящей малой мышцы мизинца (ADM) правой руки на основе регистрации сигнала электромиографии (ЭМГ) в режиме реального времени. Как только “горячая точка” была обнаружена, гМТ измеряли с помощью ступенчатой процедуры до тех пор, пока не была найдена минимальная интенсивность стиму-

ляции, способная вызвать 50 мкВ размаха амплитуды вызванных мышечных потенциалов (ВМП) в 50% случаев (5 из 10 ВМП) (Rossini et al., 1994).

Интенсивность ТМС, используемая во время экспериментальных задач, была затем зафиксирована на уровне 110% от левого (доминирующего) гМТ. Поверхностная ЭМГ-активность регистрировалась для правых мышц FDI и ADM с использованием одноразовых клейких поверхностных электродов (EB Neuro SpA), помещенных в абдоминально-сухожильный монтаж с усилителем постоянного тока BrainAmp (Brain Products GmbH) (частота дискретизации: 5 кГц).

Протокол презентации и стимуляции

После определения “горячей точки” и интенсивности стимуляции перед испытуемыми помещали презентационный экран. Основной стандартный протокол для всех условий состоял из двух этапов: исходный уровень (состояние покоя) и презентация. Исходный уровень измеряли перед основной задачей. Черный экран с белым фиксационным крестом предъявлялся при сборе 27 МВП для исходного уровня.

Основная задача состояла из трех основных условий демонстрации зрительных стимулов, таких как условие “фото”, условие “видео” и условие “пост-видео”. Условия различались по способу предъявления стимулов и/или времени стимуляции.

Условия

Условия различались по типу презентации. Каждый участник получал стимуляцию во всех трех условиях в случайном порядке и с интервалом не менее четырех дней, чтобы избежать возможных влияний предыдущих сеансов стимуляции. Так как это была пассивная задача, включавшая только наблюдение за презентацией зрительных стимулов, между сессиями не ожидалось эффекта обучения. Условия различались по способу предъявления стимулов и/или времени стимуляции:

Для условия “фото”:

а) белый фиксационный крест на черном экране предъявлялся в течение 1500 мс;

б) затем предъявлялась статическая рука в нейтральном положении перед стимулом движения на рандомизированное время 800,

1600 или 2400 мс, чтобы избежать эффекта предсказуемости;

в) во время демонстрации начала движения одно из трех различных движений предъявлялось в течение 1000 мс при каждой демонстрации (движение указательного пальца, движение мизинца или статичная рука (без движения)), всего 54 раза каждое в рандомизированном порядке и как статичное изображение готового движения;

г) импульсы ТМС применялись через 0, 320 или 640 мс от начала зрительной демонстрации начала движения, по одному на одно фото, всего 54 попытки в каждой, и в рандомизированном порядке;

д) стимуляция оканчивалась демонстрацией черного экрана 1500 мс (рис. 1 (а)).

Для условия “видео”:

а) белый фиксационный крест на черном экране предъявлялся в течение 1500 мс;

б) затем предъявлялась статическая рука в нейтральном положении перед стимулом движения на рандомизированное время 800, 1600 или 2400 мс, чтобы избежать предсказуемости поступающего стимула;

в) в начале демонстрации движения одно из трех различных движений предъявлялось в течение 1000 мс в каждой демонстрации (движение указательного пальца, движение мизинца или неподвижная рука (без движения)), всего 54 раза каждое в случайном порядке и в виде видео, длительность движения от начала до конца полных 1000 мс;

г) импульсы ТМС применялись через 0, 320 или 640 мс от начала визуализации или начала движения, по одному на попытку, всего 54 попытки каждый, и в рандомизированном порядке;

д) для фазы постдвижения позиция законченного движения оставалась в течение 1000 мс в виде статического изображения;

е) стимуляция оканчивалась демонстрацией черного экрана 1500 мс (рис. 1 (б)).

Для условия “пост-видео”:

а) белый фиксационный крест на черном экране предъявлялся в течение 1500 мс;

б) затем предъявлялась статическая рука в нейтральном положении перед стимулом движения на рандомизированное время 800, 1600 или 2400 мс, чтобы избежать предсказуемости поступающего стимула;

в) в начале демонстрации движения одно из трех различных движений предъявлялось в

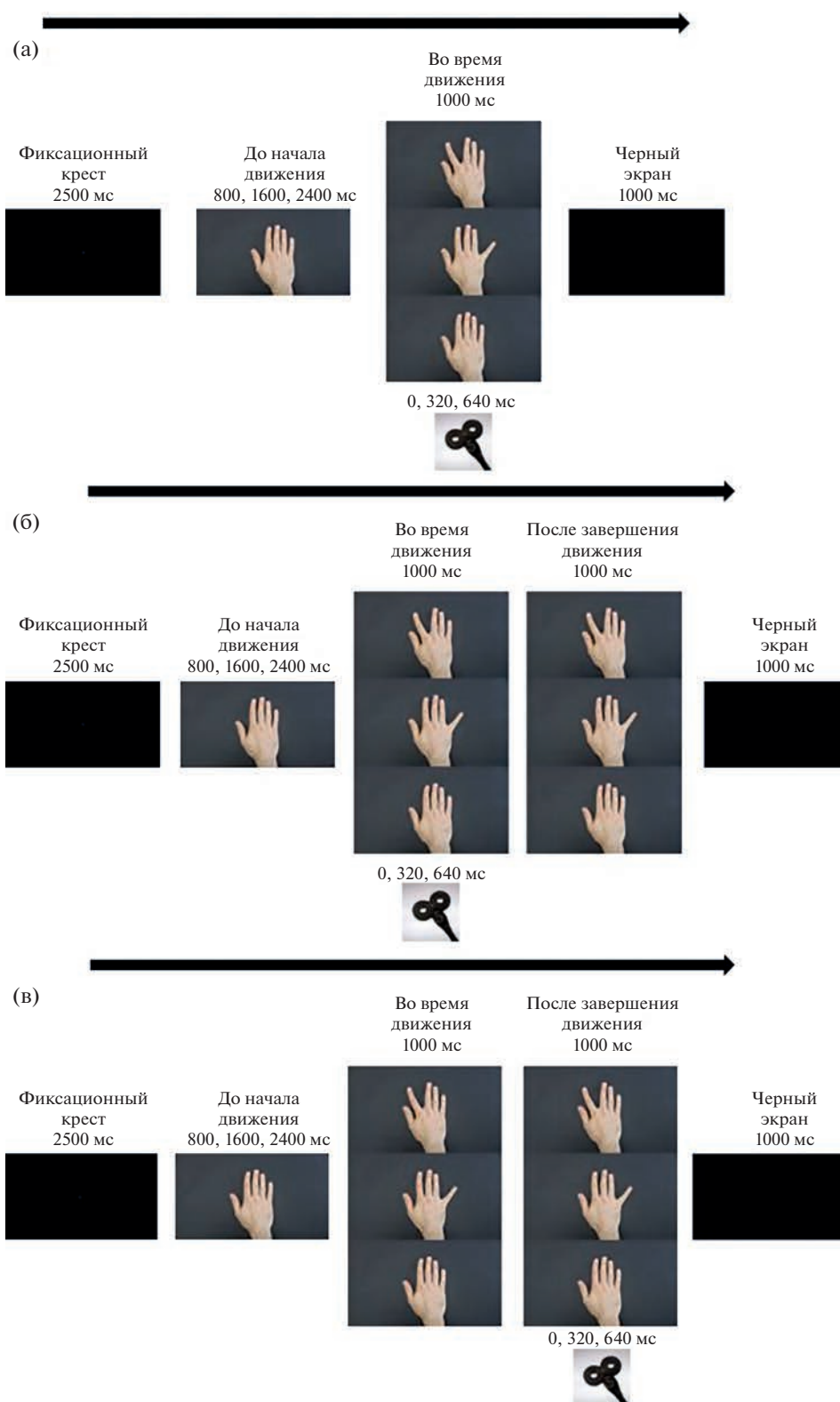


Рис. 1. (а) Пример презентации с применением фотоизображения. (б) Пример презентации с применением видео движения руки и стимуляцией во время демонстрации видео. (в) Пример презентации с применением видео движения руки и стимуляцией после демонстрации видео.

Fig. 1. (a) An example of a presentation using a photographic image. (б) An example of a presentation using video of hand movement and stimulation during video demonstration. (в) Presentation example using video of hand movement and post-video stimulation.

течение 1000 мс в каждой демонстрации (движение указательного пальца, движение мизинца или статичная рука (без движения)), всего 54 раза каждое в рандомизированном порядке и как видео, длительность движения от начала до конца полных 1000 мс;

г) для фазы постдвижения позиция законченного движения оставалась в течение 1000 мс в виде статического изображения;

д) импульсы ТМС применялись через 0, 320 или 640 мс после окончания постдвигательной фазы после визуальной демонстрации, по одному на демонстрируемый фрагмент видео, всего 54 демонстрации фрагментов видео, в рандомизированном порядке;

е) стимуляция оканчивалась демонстрацией черного экрана 1500 мс (рис. 1 (в)).

Все стимулы (например, фиксационный крест и движения рук) демонстрировались с использованием программного обеспечения E-Prime 3.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Всего во время предъявления демонстрировалось 162 стимула, по 54 на каждое движение руки. Импульсы ТМС применялись в случайное время для каждого стимула, доставляемого с помощью Trigger Station (BrainTrends, Rome, Italy) в качестве соединителя между презентационным компьютером с программным обеспечением E-Prime 3.0 и стимулятором MagPro X100.

В общей сложности 189 импульсов были поданы во время экспериментального протокола между презентацией и базовыми уровнями, и соответствующие МВП были зарегистрированы как для FDI, так и для ADM.

Условия различались только по типу презентации, представляемой испытуемым. Каждый испытуемый выполнял каждое из трех условий визуализации в случайном порядке и с интервалом не менее четырех дней, чтобы избежать возможных помех от предыдущих сеансов стимуляции. Так как это была пассивная задача, между сессиями не ожидалось эффекта обучения.

Обработка данных

Все МВП с высокой предстимульной активностью (то есть с амплитудой более 50 мкВ в диапазоне до 300 мс до подачи ТМС-импульса) исключались из дальнейшего анализа, так же как и пробы с задержкой появления МВП более 2 мс, так как такая задержка

свидетельствует о наличии подпороговой мышечной активности, которая может влиять на амплитуду МВП. Необработанные данные амплитуды от МВП мышц FDI и ADM затем усреднялись для каждого состояния в соответствии с типом стимула и временем стимуляции, а затем нормализовались на основе исходного уровня. Из-за вариабельности необработанных МВП между испытуемыми результаты во время предъявления стимулов были нормализованы. Влияние на размер МВП, зарегистрированных во время экспериментальной части (презентация движений рук), анализировалось в процентах пик-пик-амплитуды МВП исходного уровня (100%) как для FDI-, так и для ADM-мышц (Feurra et al., 2019; Rossini et al., 1999).

Статистический анализ

Мы провели три отдельных трехфакторных дисперсионных анализа с повторными измерениями для независимых факторов: движение (указательный палец, мизинец и нейтральное), мышцы (FDI, ADM) и время ТМС-стимуляции от начала движения (0, 320, 640 мс). По одному на каждое условие (“фото”, “видео”, “пост-видео”).

При нарушении допущения о сферичности данных применялась поправка Хюнха-Фельдта. При наличии значительных взаимодействий скорректированные парные сравнения были выполнены с использованием LSD-теста Фишера, чтобы ограничить экспериментальную частоту ошибок до α и максимизировать мощность теста для обнаружения парных различий. Уровень значимости был установлен на уровне $p = 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Стимуляция во время фотопрезентации: для сравнения нормализованных данных стимуляции в условиях фотопрезентации ($N = 11$) для мышц FDI и ADM был применен трехфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Результаты показали отсутствие значимого влияния каких-либо факторов или их взаимодействий. Для взаимодействия Движение \times Мышца мы видим тенденцию к более высокой активации мышцы FDI при предъявлении движения указательного пальца и мышцы ADM – при предъ-

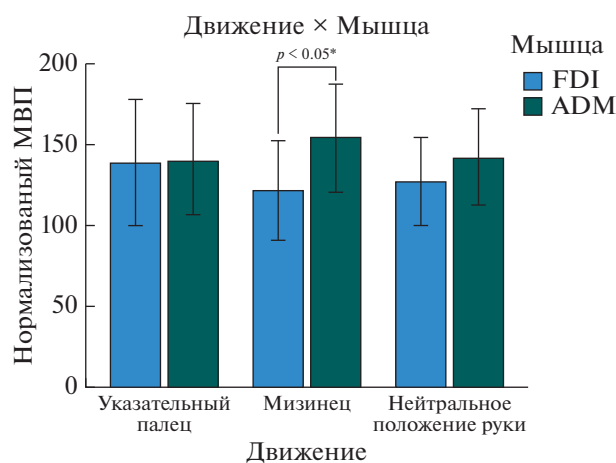


Рис. 2. Движение × Взаимодействие мышц для условия “Видео”: разница между активностью мышц во время наблюдения за движением мизинца для взаимодействия “Движение–Мышца” для условия “Видео”. Звездочки обозначают значимые различия ($* - p < 0.05$).

Fig. 2. Movement × Muscle Interaction for Video Condition: Difference between muscle activity while observing the movement of the little finger for the Movement–Muscle interaction for Video condition. Asterisks denote significant differences ($* - p < 0.05$).

явлении движения мизинца, в то время как для нейтрального она остается такой же. Та же самая тенденция наблюдается для взаимодействия Движение × Время с тенденцией к более высокому отклику на стимуляции в момент времени 320 мс от начала предъявления движений указательного пальца и мизинца, в то время как для нейтрального положения (при предъявлении руки без движения) он остается

одинаковым. Но, как указывалось ранее, эти результаты не являются значимыми.

Стимуляция во время видеопрезентации: для сравнения нормализованных данных стимуляции в условиях видеопрезентации ($N = 11$) для мышц FDI и ADM был применен трехфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Результаты показали значимый эффект взаимодействия факто-

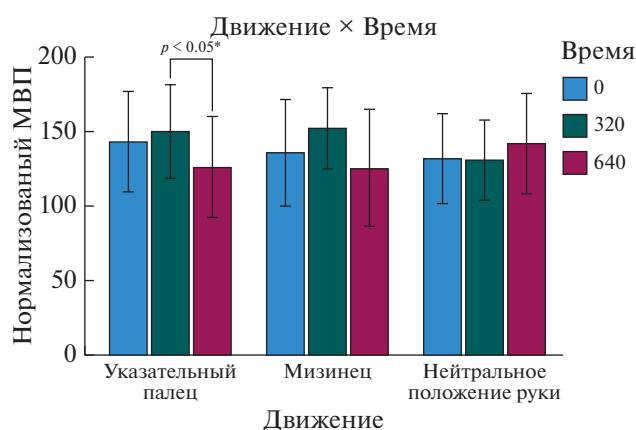


Рис. 3. Взаимодействие “Движение × Время” для условия “Видео”: значительные различия в случае начала стимуляции через 320 и 640 мс после начала предъявления движения указательного пальца для взаимодействия “Время–Движения” для условия “Видео”. Звездочки обозначают значимые различия ($* - p < 0.05$).

Fig. 3. Movement × Time interaction for the Video condition: significant differences in the case of stimulation at 320 and 640 ms after the start of the index finger movement for the Time–Movement interaction for the Video condition. Asterisks denote significant differences ($* - p < 0.05$).

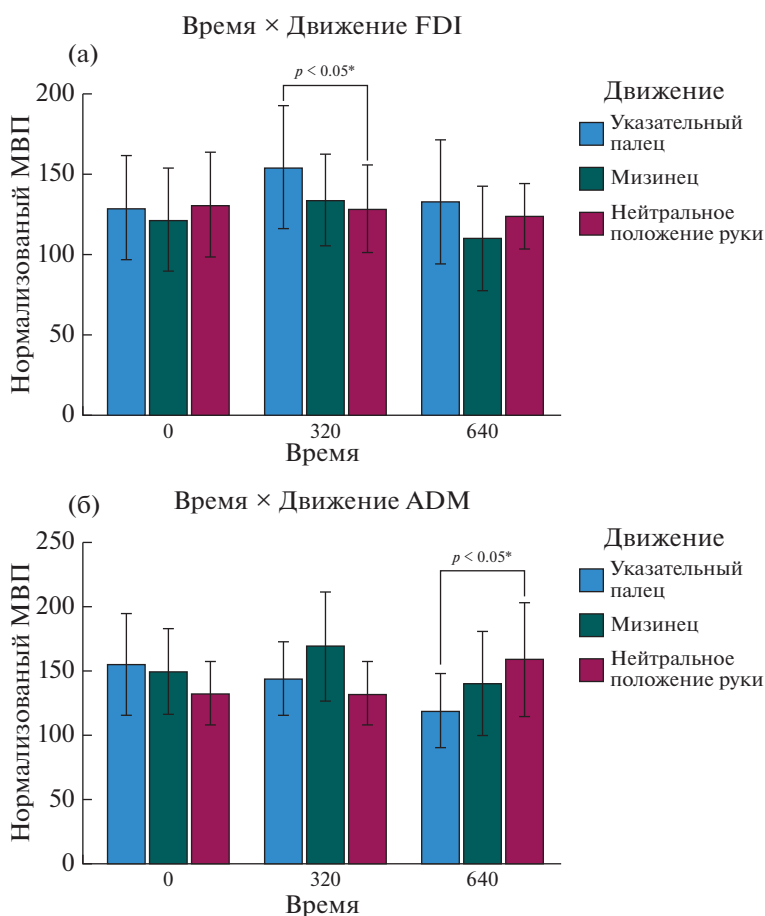


Рис. 4. (а) Трехстороннее взаимодействие. Сравнение ответа мышцы FDI на предъявление указательного пальца и статичной руки, условие “видео”: значимое различие между ответом на предъявление движения указательного пальца и статичной руки в условиях начала стимуляции через 320 мс после начала предъявления зрительного стимула. Звездочки обозначают значимые различия (* – $p < 0.05$). (б) Трехстороннее взаимодействие. Сравнение ответа мышцы ADM на предъявление указательного пальца и статичной руки, условие “Видео”: значимое различие между ответами на движения указательного пальца и предъявление статичной руки в условиях начала стимуляции через 640 мс после начала предъявления зрительного стимула. Звездочки обозначают значимые различия (* – $p < 0.05$).

Fig. 4. (a) Three-way interaction. Comparison of the response of the FDI muscle to the presentation of the index finger and the static hand in “video” condition: significant difference between the response to the presentation of the index finger movement and the static hand with stimulation at 320 ms after the start of the presentation of the visual stimulus. Asterisks denote significant differences (* – $p < 0.05$). (б) Three-way interaction. Comparison of the response of the ADM muscle to the presentation of the index finger and the static hand in “Video” condition: significant difference between the responses to the presentation of index finger movement and the static hand with stimulation at 640 ms after the start of the presentation of the visual stimulus. Asterisks denote significant differences (* – $p < 0.05$).

ров демонстрации движения пальцев [$F(2, 9) = 5.836, p = 0.024, \eta^2 = 0.565$]. Апостериорные сравнения выявили значимую разницу между мышцами FDI и ADM во время демонстрации движения мизинца [$F(1, 10) = 8.106, p = 0.017, \eta^2 = 0.448$] (см. рис. 2).

Значимый эффект был также обнаружен для двустороннего взаимодействия факторов “движение” и “время” [$F(4, 40) = 3.113, p = 0.025, \eta^2 = 0.237$].

В ретроспективном сравнении была обнаружена значимая разница между временем ТМС-стимуляции 320 и 640 мс для предъявления движения указательного пальца, с более высоким средним значением при времени ТМС-стимуляции 320 мс [$F(2, 9) = 13.294, p = 0.002, \eta^2 = 0.747$] (см. рис. 3).

Последний значимый эффект наблюдался при рассмотрении трехфакторного взаимодействия факторов “движение”, “мышцы” и

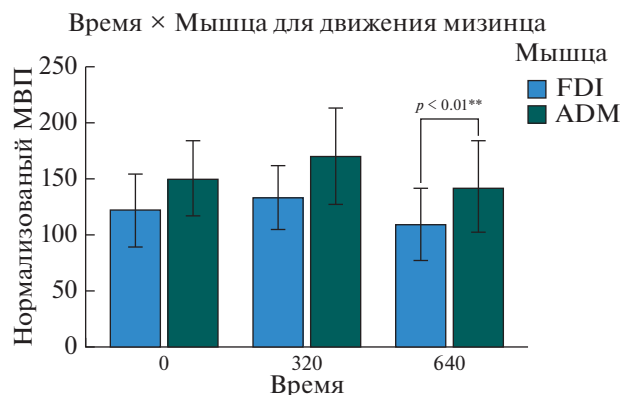


Рис. 5. Трехстороннее взаимодействие. Сравнение ответа на предъявление движения мизинца мышц FDI и ADM, условие “видео”: значимые различия ответов мышц FDI и ADM в условиях начала стимуляции через 640 мс после начала предъявления зрительного стимула. Звездочки обозначают значимые различия (** – $p < 0.01$).

Fig. 5. Three-way interaction. Comparison of the response to the presentation of the little finger movement on FDI and ADM muscles for “video” condition: significant differences in the responses of the FDI and ADM muscles during stimulation at 640 ms after the start of presentation of the visual stimulus. Asterisks denote significant differences (** – $p < 0.01$).

“время” [$F(4, 40) = 2.755, p = 0.041, \eta^2 = 0.216$]. При post hoc сравнении были выявлены существенные различия для FDI при ТМС-стимуляции на 320 мс при сравнении ответа на предъявление движения указательного пальца и статичной руки со средним значением для предъявления движения указательного пальца [$F(2, 9) = 2.2915, p = 0.029, \eta^2 = 0.393$] (см. рис. 4 (а)).

Было выявлено различие при сравнении ADM при ТМС-стимуляции на 640 мс и отве-

тов на движение указательного пальца и предъявление статичной руки [$F(2, 9) = 3.892, p = 0.015, \eta^2 = 0.464$] (см. рис. 4 (б)).

При сравнении амплитуд мышц FDI и ADM во время предъявления движения мизинца и с началом стимуляции через 640 мс после начала предъявления стимула мы обнаружили, что ответы у ADM значительно больше [$F(1, 10) = 10.264, p = 0.009, \eta^2 = 0.507$] (см. рис. 5).

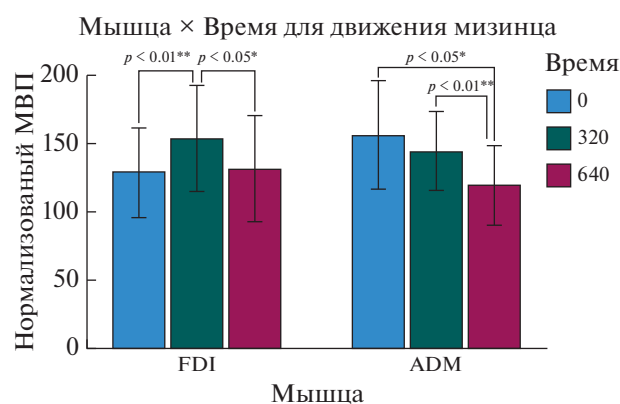


Рис. 6. Взаимодействие Мышца × Время в ответ на предъявление движения указательного пальца, условие “Видео”: значимые различия в различных временных окнах начала стимуляции для ответов мышц FDI и ADM при предъявлении движения указательного пальца. Звездочки обозначают значимые различия (* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$).

Fig. 6. Interaction Muscle × Time during the presentation of index finger movement for “Video” condition: Significant differences in the different time windows of stimulation for the responses of the FDI and ADM muscles to the presentation of the movement of the index finger. Asterisks denote significant differences (* – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$).

Во время ответа на движения указательного пальца активность FDI была выше при стимуляции через 320 мс после начала предъявления стимула, чем при 0 мс [$F(2, 9) = 9.073, p = 0.007, \eta^2 = 0.668$] и 640 мс [$F(2, 9) = 9.073, p = 0.028, \eta^2 = 0.668$].

При ответе на движение указательного пальца амплитуда ADM была меньше в случае начала стимуляции через 640 мс после начала предъявления стимула по сравнению с 0 мс [$F(2, 9) = 7.132, p = 0.011, \eta^2 = 0.613$] и 320 мс [$F(2, 9) = 7.132, p = 0.003, \eta^2 = 0.613$] (см. рис. 6).

Все отдельные факторы и другие двусторонние взаимодействия не показали значимых результатов: Движение [$F(2, 9) = 0.219, p = 0.807, \eta^2 = 0.046$], Мышцы [$F(1, 10) = 2.083, p = 0.180, \eta^2 = 0.172$], Время [$F(2, 9) = 0.750, p = 0.500, \eta^2 = 0.143$] и Мышцы \times Время [$F(2, 9) = 0.311, p = 0.740, \eta^2 = 0.065$].

Все результаты на графиках представлены в виде нормализованных значений (ось Y), полученных после процесса нормализации, подробно описанного ранее в разделе “Метод”.

“Постстимуляция” после видеопрезентации (“пост-видео”): Для нормализованных данных ответов мышц FDI и ADM в группе “пост-видео”-стимуляции ($N = 11$) трехфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями не показал значительного влияния каких-либо факторов или их взаимодействий. Для этого условия мы можем наблюдать ситуацию, аналогичную описанной ранее для “фото”-условия: для взаимодействия Движение \times Мышца мы можем видеть тенденцию к более высокой активации мышцы FDI во время наблюдения за движением указательного пальца и мышцы ADM во время движения мизинца, в то время как в случае предъявления статичной руки она остается прежней. В то время как для взаимодействия Движение \times Время мы обнаружили более сильную реакцию на движение указательного пальца и мизинца по сравнению со статичным изображением, с большими нормализованными МВП для ответов на движения мизинца и их увеличением с течением времени. Но эти результаты не являются статистически значимыми.

Отсутствие эффектов, наблюдаемых при визуальной демонстрации стимулов для условий “фото” и “пост-видео”, а также при некоторых сравнениях в условии “видео”, может быть связано с несколькими причинами: общим повышением активности МВП для обеих мышц (FDI, ADM) при всех вариантах начала времени стимуляции (0, 320, 640 мс) из-за демонстрации изображения руки и эффекта ожидания движений, что затрудняет получение статистически значимых различий, несмотря на явные тенденции. Возможно также, что выборка оказалась недостаточно большой, чтобы продемонстрировать статистическую значимость полученных в эксперименте результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В этом исследовании мы стремились определить наилучшую методологию зрительного предъявления стимулов в виде движений и подобрать время начала стимуляции, вызывающее максимальный мышечный ответ, в качестве ключевых характеристик для разработки оптимального протокола презентации зрительных стимулов и параметров ТМС для изучения “зеркальных нейронов”.

Наша гипотеза состояла в том, что “видео”-условие, будучи наиболее экологичной методикой демонстрации, будет вызывать больший эффект работы системы зеркальных нейронов в случае начала стимуляции через средний или максимальный в данном эксперименте интервал (320 или 640 мс).

В предыдущих исследованиях зеркальных нейронов в качестве зрительных стимулов использовали и фотографии (Catmur et al., 2007, 2011; Taschereau-Dumouchel et al., 2016; Ubaldi et al., 2015), и видео (Barchiesi, Cattaneo, 2013; Errante, Fogassi, 2020; Press et al., 2012), чтобы предъявить движения рук. ТМС применяли обычно позже, чем через 250 мс после начала зрительной стимуляции (Barchiesi, Cattaneo, 2013; Catmur et al., 2007).

Однако не существует исследования, в котором вышеописанные методологические моменты были бы систематизированы. Мы впервые исследовали не только различные варианты зрительного предъявления стимулов, но и различные варианты времени нача-

ла стимуляции как во время, так и после окончания предъявления движений.

В данном исследовании мы использовали ТМС-области коры М1 для оценки уровня кортикоспинальной возбудимости путем измерения амплитуд МВП двух мышц кисти (FDI, ADM) во время наблюдения трех различных состояний (движение указательным пальцем, движение мизинцем, нейтральное) и при стимуляции в три разных момента времени от начала предъявления зрительного стимула (0, 320, 640 мс) для каждого из трех условий или типов презентации (“фото”, “видео”, “пост-видео”). Мы обнаружили, что из трех изученных условий после нормализации данных только условие “видео” показало некоторые значимые результаты в сравнении с двумя другими методами презентации.

Разница между амплитудой ответа ADM и FDI на предъявление движения мизинца оказалась больше в сравнении с другими стимулами, с более сильным эффектом для ADM (см. рис. 2), которая является мышцей, связанной с представленным стимулом. С одной стороны, это может быть результатом активации ADM вследствие зеркального эффекта, создаваемого наблюдением за движением с участием этой мышцы, и, с другой стороны, из-за тормозящего эффекта, который представленное движение оказывает на противоположную мышцу (FDI). Этот эффект может быть обусловлен более сильной активацией ADM во время предъявления соответствующего зрительного стимула из-за более высокого моторного набора, обусловленного меньшей кортикальной репрезентацией ADM по сравнению с FDI (Dechent, Frahm, 2003), то есть с мышцей, связанной с указательным пальцем, которая чаще используется в повседневной жизни.

При рассмотрении корреляции между стимулом и временем начала стимуляции мы можем наблюдать меньшую амплитуду ответа МВП, зарегистрированную при стимуляции через 640 мс после начала предъявления стимула – движения указательного пальца, по сравнению с 320 мс (см. рис. 3). Эти различия могут отражать влияние предъявления определенного стимула и временных параметров стимуляции как для мышцы FDI, так и для мышцы ADM. Также полученные результаты позволяют предполагать, что различия в ве-

личине мышечного ответа при начале стимуляции через 320 и через 640 мс, вероятно, обусловлены большими МВП для мышцы FDI при параметрах стимуляции в момент времени 320 мс после начала предъявления зрительного стимула по сравнению с 0 и 640 мс, а также из-за тормозящего эффекта, который оказывает движение указательного пальца на мизинец, увеличивающегося с течением времени. Результаты показывают значительно большую амплитуду ответа FDI при наблюдении за движением указательного пальца по сравнению с расслабленной (статичной) кистью руки при стимуляции через 320 мс после начала предъявления стимула и меньшую амплитуду ответа ADM при наблюдении за движением указательного пальца по сравнению с расслабленной кистью при стимуляции через 640 мс после начала предъявления стимула. Мы также наблюдали аналогичный тормозящий эффект для нормализованной амплитуды МВП при анализе ответов ADM во время стимульного предъявления движения мизинца, и снова – при стимуляции через 640 мс после начала предъявления стимула.

Эффекты проявляются также, когда мы анализируем мышечную активность при трехстороннем взаимодействии. Активация FDI выше во время наблюдения за движением указательного пальца при стимуляции через 320 мс после начала предъявления стимула по сравнению с 0 и 640 мс. Что касается тормозящего эффекта, то, когда мы измеряем амплитуду ответа ADM, она значительно меньше при стимуляции через 640 мс после начала предъявления стимула во время наблюдения за движением указательного пальца, по сравнению с 0 и 320 мс. Описанные выше результаты являются доказательством зеркального эффекта, наблюдаемого в состоянии “видео”, характеризующегося двойной диссоциацией с сильнейшим возбуждающим эффектом для мышцы, связанной со стимульным движением, при стимуляции через 320 мс после начала предъявления стимула, и тормозящим эффектом для мышцы, противоположной стимульному движению, при стимуляции через 640 мс после начала предъявления стимула.

Что касается ограничений, то стоит отметить размер выборки, который может послу-

жить ограничивающим фактором для статистической значимости наших результатов. Даже учитывая это, полученные результаты показали нам, что видео — лучший способ для зрительного представления стимульного движения. Это исследование также является первым исследованием, в котором изучается временная характеристика зеркальных нейронов во время и после предъявления стимулов, а также предоставляется важная информация о временной динамике зеркального эффекта как для связанных, так и для несвязанных мышц кисти руки по отношению к стимулам. Эти данные предоставляют важную и новую информацию о длительных эффектах зеркальных нейронов, которые ранее изучались лишь в единичных исследованиях, но не были систематизированы (Barchiesi, Cattaneo, 2013; Ubaldi et al., 2015; Taschereau-Dumouchel et al., 2016).

Полученные результаты могут быть полезны научному сообществу для разработки более совершенных методик исследования зеркальных нейронов и разработки эффективных протоколов реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдаемый эффект двойной диссоциации показывает, что экспериментальная схема предложенного нами исследования легко контролируется и соответствует парадигме с сильным эффектом повышенной активности мышцы, связанной с наблюдаемым движением (FDI — указательный палец; ADM — мизинец). Интересно, что показанный зеркальный эффект может быть модулирован и обеспечивает эффект обучения во время использования статических изображений (Catmur et al., 2007; Catmur et al., 2011). В нашем исследовании мы показали, что в будущем можно было бы рассмотреть возможность использования видео для стимуляции эффектов нейропластичности у пациентов, находящихся на реабилитации после перенесенного инсульта.

Для дальнейшего изучения наблюдаемых явлений необходимо продолжение исследований по этой теме, например, продолжительности зеркального эффекта. Эти исследования могут дополнить уже существующие методы лечения, такие как зеркальная тера-

пия для реабилитации пациентов с инсультом или пациентов, перенесших ампутацию конечностей (Rothgangel et al., 2011; Thieme et al., 2012; Colomer et al., 2016; Gandhi et al., 2020).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена с использованием Уникальной научной установки НИУ ВШЭ “Автоматизированная система неинвазивной стимуляции мозга с возможностью синхронной регистрации биотоков мозга и отслеживания глазодвижения” при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант № 075-15-2021-673).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Barker A.T., Freeston I.L., Jalinous R., Jarratt J.A.* Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*. 1987. 20 (1): 100–109.
<https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00024>
- Barchiesi G., Cattaneo L.* Early and late motor responses to action observation. *Social cognitive and affective neuroscience* 2013. 8 (6): 711–719.
- Bianco G., Feurra M., Fadiga L., Rossi A., Rossi S.* Bi-hemispheric effects on corticospinal excitability induced by repeated sessions of imagery versus observation of actions. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2012. 30: 481–9.
<https://doi.org/10.3233/RNN-2012-120241>
- Brighina F., La Bua V., Oliveri M., Piazza A., Fierro B.* Magnetic stimulation study during observation of motor tasks. 2000. 174: 122–126.
- Catmur C., Mars R.B., Rushworth M.F., Heyes C.* Making mirrors: premotor cortex stimulation enhances mirror and counter-mirror motor facilitation. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2011. 23 (9): 2352–2362.
- Catmur C., Walsh V., Heyes C.* Sensorimotor Learning Configures the Human Mirror System. *Current Biology*. 2007. 17: 1527–31.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.006>
- Colomer C., Noé E., Lorens Rodríguez R.* Mirror therapy in chronic stroke survivors with severely impaired upper limb function: a randomized controlled trial. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2016. 52 (3): 271–278.
- Dechent P., Frahm J.* Functional somatotopy of finger representations in human primary motor cortex. *Human brain mapping*. 2003. 18 (4): 272–283.
- Di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L., Gallese V., Rizzolatti G.* Understanding motor events: a neuro-

- physiological study. *Experimental brain research*. 1992. 91 (1): 176–180.
- Errante A., Fogassi L.* Activation of cerebellum and basal ganglia during the observation and execution of manipulative actions. *Scientific reports*. 2020. 10 (1): 1–15.
- Fadiga L., Craighero L., Olivier E.* Human motor cortex excitability during the perception of others' action. *Current Opinion in Neurobiology*. 2005. 15: 213–218.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.013>
- Fadiga L., Fogassi L., Pavesi G., Rizzolatti G.* Motor facilitation during action observation: A magnetic stimulation study. *Journal of Neurophysiology*. 1995. 73: 2608–2611.
<https://doi.org/10.1152/jn.1995.73.6.2608>
- Feurra M., Blagovechtchenski E., Nikulin V.V., Nazarova M., Lebedeva A., Pozdeeva D., Yurevich M., Rossi S.* State-Dependent Effects of Transcranial Oscillatory Currents on the Motor System during Action Observation. *Sci. Rep.* 2019. 9: 12858.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49166-1>
- Fogassi L., Gallese V., Di Pellegrino G., Fadiga L., Gentilucci M., Luppino G., Rizzolatti G.* Space coding by premotor cortex. *Experimental Brain Research*. 1992. 89 (3): 686–690.
- Fogassi L., Ferrari P., Gesierich B., Rozzi S., Chersi F., Rizzolatti G.* Parietal Lobe: From Action Organization to Intention Understanding. *Science*. 2005. 308: 662–7.
<https://doi.org/10.1126/science.1106138>
- Gandhi D.B., Sterba A., Khatter H., Pandian J.D.* Mirror therapy in stroke rehabilitation: current perspectives. *Therapeutics and clinical risk management*. 2020. 16: 75.
- Oztop E., Kawato M., Arbib M.* Mirror neurons and imitation: a computationally guided review. *Neural Networks*. 2006. 19: 254–271.
- Press C., Catmur C., Cook R., Widmann H., Heyes C., Bird G.* fMRI evidence of “mirror” responses to geometric shapes. *PLoS One*. 2012. 7 (12): e51934.
- Rizzolatti G., Fadiga L., Gallese V., Fogassi L.* Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996. 3: 131–41.
- Rizzolatti G., Ferrari P.F., Rozzi S., Fogassi L.* The inferior parietal lobule: where action becomes perception. *Novartis Found Symp*. 2006. 270: 129–40; discussion. 140–5, 164–169.
- Rizzolatti G., Craighero L.* The Mirror-Neuron System. *Annual Review of Neuroscience*. 2004. 27: 169–192.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.07020-3.144230>
- Rossini P.M., Barker A.T., Berardelli A., Caramia M.D., Caruso G., Cracco R.Q., Tomberg C.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1994. 91 (2): 79–92.
- Rothgangel A.S., Braun S.M., Beurskens A.J., Seitz R.J., Wade D.T.* The clinical aspects of mirror therapy in rehabilitation: a systematic review of the literature. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2011. 34 (1): 1–13.
- Schneider W., Eschman A., Zuccolotto A.* E-Prime User's Guide 2012. Pittsburgh: Psychology Software Tools, Inc.
- Strafella A., Paus T.* Modulation of cortical excitability during action observation: A transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport*. 2000. 11: 2289–2292.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200007140-00044>
- Taschereau-Dumouchel V., Héту S., Michon P.E., Vachon-Presseau E., Massicotte E., De Beaumont L., Fecteau S., Poirier J., Mercier C., Chagnon Y.C., Jackson P.L.* BDNF Val66Met polymorphism influences visuomotor associative learning and the sensitivity to action observation. *Scientific reports*. 2016. 6 (1): 1–10.
- Thieme H., Mehrholz J., Pohl M., Behrens J., Dohle C.* Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012. (3).
- Ubaldi S., Barchiesi G., Cattaneo L.* Bottom-up and top-down visuomotor responses to action observation. *Cerebral cortex*. 2015. 25 (4): 1032–1041.
- Umiltà M., Kohler E., Gallese V., Fogassi L., Fadiga L., Keysers Ch., Rizzolatti G.* I know what you are doing. A neurophysiological study. *Neuron*. 2001. 31: 155–165.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00337-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00337-3)
- Urgesi C., Moro V., Candidi M., Aglioti S.* Mapping Implied Body Actions in the Human Motor System. *The Journal of neuroscience: the official Journal of the Society for Neuroscience*. 2006. 26: 7942–9.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1289-06.2006>
- Wagner T., Valero-Cabre A., Pascual-Leone A.* Noninvasive human brain stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007. 9: 527–565.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.06120-6.133100>

TIME COURSE AND VISUAL PRESENTATION EFFECTS ON THE MOTOR MIRROR NEURON SYSTEM INDUCED BY TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

K. Nietto-Doval^a, A. A. Ragimova^a, and M. Feurra^{a, #}

^a*Institute for Cognitive Neuroscience, HSE University, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: mfeurra@hse.ru*

The study of mirror neurons (MN) has a long way since its discovery on monkeys and later on humans. However, there are inconsistencies on the way that stimuli are presented and on the time of stimuli presentation. Which is the optimal way to present motor movement stimuli? Is it possible to estimate the time course of the mirror neurons effect by using transcranial magnetic stimulation at specific time windows? In the current study we investigated different type of stimuli presentation (photo and video of hand movements) by using single pulse Transcranial Magnetic Stimulation of the dominant primary motor cortex (M1) at different time windows (0, 320, 640 ms). Motor evoked potentials from FDI (index finger muscle) and ADM (little finger muscle) were recorded on 11 healthy subjects at rest with their hands in orthogonal position while only observing the visual stimuli in three different presentation conditions. Our results showed that Video presentation induces the strongest mirror effect at 320 ms from the movement onset. This effect is muscle specific. The current evidence provides an optimal protocol for the investigation of the mirror neurons system in humans and pave the way for future clinical application and rehabilitation.

Keywords: mirror neurons system, transcranial magnetic stimulation, primary motor cortex, motor evoked potentials

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

УДК 612.821, 159.9.072, 159.937.52

**НЕЗАМЕЧЕННЫЕ, НО НЕ ЗАБЫТЫЕ: ЭЭГ-КОРРЕЛЯТЫ
ПРАЙМИНГ-ЭФФЕКТОВ ДВОЙСТВЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ**

© 2023 г. М. Г. Филиппова¹ *, Р. В. Чернов¹, И. А. Горбунов¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: m.filippova@spbu.ru

Поступила в редакцию 22.08.2022 г.

После доработки 30.11.2022 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

С целью поиска свидетельств теории торможения или теории извлечения эпизода для объяснения эффекта негативного прайминга проведено исследование поведенческих и ЭЭГ-коррелятов последствия двойственных изображений, которые используются в качестве праймов для выполнения задачи лексического решения. Показано, что на поведенческом уровне осознаваемые значения двойственных изображений вызывают позитивный прайминг-эффект, неосознаваемые – негативный. Выявлены ЭЭГ-корреляты этих эффектов в передне-центральных отделах мозга. Так, коррелятом позитивного прайминга является уменьшение амплитуды компонента N400, а коррелятом негативного прайминга – уменьшение амплитуды позднего позитивного комплекса. Оба компонента рассматриваются в литературе в качестве показателей извлечения эпизода, процесса, связанного с памятью. Тот факт, что прайминг-эффект неосознаваемых значений двойственных изображений на психофизиологическом уровне выражается в явлениях памяти, ведет к выводу о том, что испытуемые помнят незамеченные ими значения.

Ключевые слова: двойственные изображения, негативный прайминг, позитивный прайминг, торможение, извлечение эпизода, P300, N400, поздний позитивный комплекс

DOI: 10.31857/S0044467723030061, EDN: TTDEAX

Многозначные изображения и парадигма прайминга. Никого особо не впечатляет наша способность однозначно интерпретировать поступающую информацию, нередко являющуюся многозначной и противоречивой. А между тем, можно только удивляться этой способности, учитывая необходимость постоянного выбора между конкурирующими гипотезами, которую предполагает однозначная интерпретация. Впечатляющие результаты получены в экспериментах с использованием двойственных изображений, которые являются удобной моделью для изучения восприятия многозначности. В этих экспериментах часто используется парадигма прайминга, основанная на предварительном предъявлении испытуемому стимула, выступающего в роли подсказки (или прайма) для решения следующей задачи (о парадигме прайминга см., например, Ngo et al., 2021). Ряд экспериментов с использованием парадигмы прайминга и двойственных изображе-

ний приведен в статье М. Филипповой и Д. Костиной (Filippova, Kostina, 2020). Двойственные изображения здесь используются в качестве праймов для задачи лексического решения. В этих экспериментах показано, что когда целями задачи лексического решения становятся слова, семантически связанные с неосознаваемыми испытуемыми значениями двойственных изображений, время определения лексического статуса этих слов замедляется (негативный прайминг-эффект). Серия экспериментов со схожими результатами выполнена М. Петерсон с соавторами и описана в книге “Психология обучения и мотивации” (Peterson, 2019). В этих экспериментах используется другой тип многозначных праймов: бессмысленные фигуры с замаскированными в фоне элементами осмысленных объектов, которые остаются незамеченными испытуемыми. В одном из экспериментов М. Петерсон, испытуемые, выполняя задачу классификации форм на существующие или несущ-

шествующие, демонстрировали замедление классификации ранее скрытых в фоне объектов по сравнению с контрольным условием (Peterson, 2019). В другом эксперименте было обнаружено замедление опознания слов, являющихся названиями объектов, ранее замаскированных в фоне, по сравнению с названиями других объектов той же семантической категории (Peterson, 2019).

Возможность регистрации негативных прайминг-эффектов (НПЭ) в ответ на незамеченную информацию показывает, что она не просто ускользнула от внимания, но отличается от нейтральной, отрицательно влияя на распознавание целевых стимулов.

Два подхода к объяснению негативного прайминга. Существуют два основных подхода к объяснению НПЭ: теория торможения и теория извлечения эпизода (по McLennan et al., 2019). Первая предполагает активное подавление конкурирующих репрезентаций в системе переработки информации, вторая — увеличение активности выбранных репрезентаций без активации конкурирующих. Эти теории возникли применительно к игнорируемым стимулам (дистракторам): когда в прайм-пробе появляется стимул, который требуется игнорировать, то в соответствии с первой теорией, его репрезентация затормаживается, а в соответствии со второй — помечается меткой “не реагировать”. Когда затем игнорируемый ранее прайм становится целью, требующей реакции, его опознание замедляется. Первая теория объясняет причину такого замедления торможением репрезентации данного стимула, вторая — извлечением прежнего эпизода об этом стимуле (когда только появилась метка “не реагировать”), что и создает конфликт между прежним и текущим опытом. Таким образом, модель торможения во главу угла ставит внимание, модель извлечения эпизода — память.

ЭЭГ-корреляты негативного прайминга. Целью исследований НПЭ с использованием вызванных потенциалов (ВП) головного мозга является изучение того, обусловлен ли негативный прайминг (НП) торможением или извлечением эпизода. При этом, как правило, ранние ЭЭГ-корреляты НП интерпретируются как свидетельства торможения, более поздние — как свидетельства извлечения эпизода, поскольку подразумевается, что для восстановления полной информации о прайме со всеми его признаками требуется больше

времени (например, Hellerstedt, Johansson, 2016).

Имеющиеся результаты достаточно противоречивы. Как правило, модуляция компонентов N200 и P200, считающихся признаками торможения, наблюдается в исследованиях с использованием задачи фланкера (например, Bartholow et al., 2005). Однако встречаются сообщения о появлении и более поздних компонентов с использованием той же задачи, например, усиление компонента N400 (Gibbons, 2009). Но в исследованиях семантического прайминга с использованием задачи лексического решения наблюдается не усиление, а, напротив, ослабление¹ компонента N400 (например, Heil, Rolke, 2004). В ряде исследований НП обнаруживается также модуляция компонента P300, причем как его усиление (Kathmann et al., 2006; Wesslein et al., 2019), так и ослабление (Behrendt et al., 2010; Gibbons, 2009). Оба факта имеют свое логичное объяснение: первый объясняется тем, что для преодоления “остаточного” торможения, возникшего при предыдущем предъявлении, требуется повторное считывание информации для переоценки стимула, увеличивающее когнитивную нагрузку (Kathmann et al., 2006), второй — нарушением классификации стимулов на относительно поздних стадиях обработки (Gibbons, 2009).

Некоторые исследователи также обнаруживают ослабление позднего позитивного комплекса (ППК), признаваемого в качестве показателя извлечения эпизода, в условиях НП с использованием визуальных (Behrendt et al., 2010) и слуховых стимулов (Mayr et al., 2006).

Стоит добавить, что далеко не все исследования включают условия позитивного прайминга (ПП). Учитывая этот факт, нельзя утверждать, что компонент, наблюдаемый в условиях НП, типичен только для данных условий (но не для ПП). Поэтому актуальной задачей является выявление компонентов, специфичных именно для НП.

¹ Чтобы избежать неоднозначности, мы используем термины “усиление” и “ослабление”, подразумевающие изменение амплитуды ВП-компонента с учетом его полярности. Так, сообщение об усилении позитивного компонента, означает, что он становится еще более позитивным, а сообщение об усилении негативного компонента — что он становится еще более негативным.

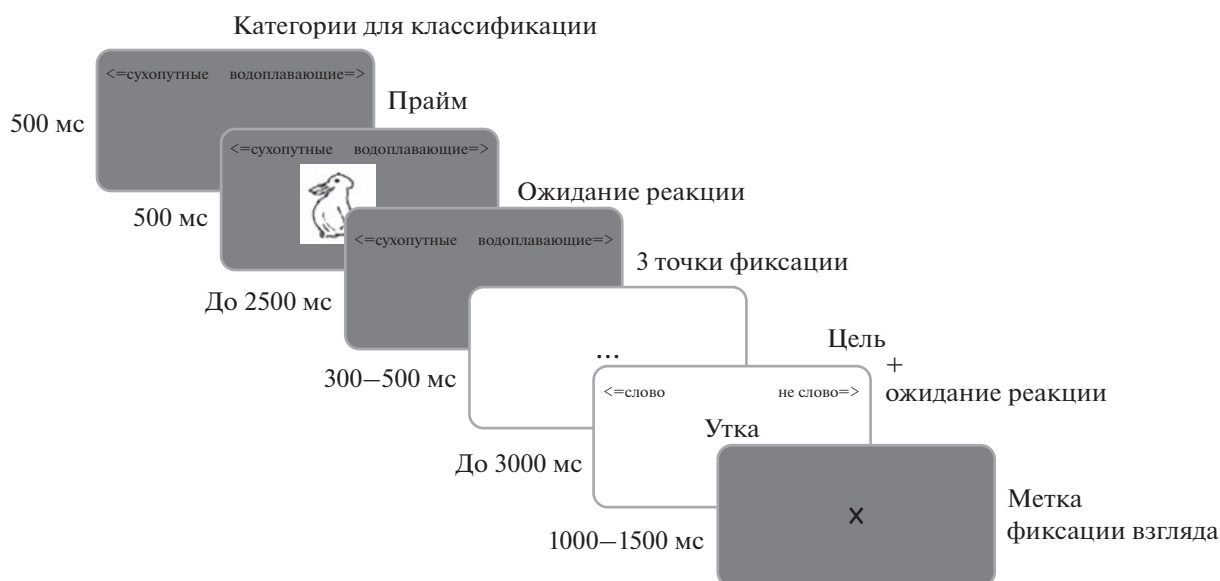


Рис. 1. Пример стимуляционной последовательности основной сессии.

Fig. 1. Example of a main session stimulation sequence.

Целью нашего исследования стало изучение того, является ли связанное с вниманием торможение или связанное с памятью извлечение эпизода ключевым процессом для НП, вызванного неосознаваемыми значениями двойственных изображений. Интуитивно извлечение эпизода в данном случае выглядит менее оправданным, чем торможение, поскольку кажется, что нет необходимости пометить меткой “не реагировать” незамеченные значения двойственных изображений, о существовании которых человек даже не подозревает (в отличие от очевидно мешающих дистракторов). Однако, обратимся к экспериментальным данным.

МЕТОДИКА

Выборку составили 25 испытуемых в возрасте от 19 до 36 лет (средний возраст 25.2 года; 17 женщин), являющихся носителями русского языка, правшами, не имеющих в анамнезе травм головы, обладающих нормальным или скорректированным до нормы зрением. Еще 5 участников были исключены из анализа, поскольку сообщили, что заметили оба значения по крайней мере в одном двойственном изображении.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Санкт-Петербургского психологического общества (протокол № 15 от 19.05.2022).

Процедура исследования. Стимуляционная последовательность эксперимента представлена на рис. 1. Мы использовали поочередное предъявление двух задач: классификации животных и лексического решения. Первая задача подразумевала сортировку предъявляемых на мониторе рисунков животных на сухопутных и водоплавающих с использованием клавиш “←” (стрелка влево) и “→” (стрелка вправо). Вторая – определение того, является ли предъявляемый набор букв словом русского языка или бессмысленным набором с использованием тех же клавиш. Эксперимент начинался после тренировки, состоящей из 20-ти проб. В тренировочной сессии использовались стимулы, отличные от стимулов основной сессии, а также сообщения об ошибках и опозданиях, не используемые затем в основной сессии.

В конце эксперимента испытуемых спрашивали, заметили ли они двойственность предъявляемых изображений.

Экспериментальный дизайн данного исследования предполагал использование двойственных изображений задачи классификации в качестве праймов для последующей задачи лексического решения. Максимальная длительность связки из прайм-пробы и целевой пробы составляла 8500 мс. Стимулами в задаче классификации были 6 двойственных изображений, совмещающих в себе образ сухопутного и водоплавающего животных. Изображения имели величину 3.4 угловых

градуса как по вертикали, так и по горизонтали. Стимулами задачи лексического решения были 18 слов (по 3 слова для каждого изображения: 2 слова, связанные с обоими его значениями, и одно слово, не связанное с изображением), а также 18 псевдослов. Длина слов и псевдослов варьировалась от 4 до 7 букв. Слова и псевдослова предъявлялись в случайном порядке и имели величину 0.7 угловых градусов по вертикали и максимум 3.4 угловых градуса (для 7-буквенных стимулов) по горизонтали. Псевдослова использовались для создания ситуации выбора в задаче лексического решения и в дальнейшем анализе не участвовали. Слова задачи лексического решения могли быть: 1) связаны с неосознаваемым испытуемым значением двойственного изображения (что задавало условие НП); 2) связаны с осознанным значением двойственного изображения (условие ПП); и 3) не связаны с двойственными изображениями, но также относящимися к миру животных (контрольное условие (КО)). Эти градации задавали переменную “условие прайминга”.

Разные условия прайминга соответствовали отдельным экспериментальным блокам (НП, ПП и КО), порядок которых варьировался от испытуемого к испытуемому. В этих блоках слова задачи лексического решения автоматически подбирались для каждого испытуемого в соответствии с его ответом на предшествующую задачу классификации. Так, если, классифицируя изображение “Утка-заяц”, представленное на рис. 1, испытуемый выбирал ответ “водоплавающие”, то осознанным им значением считалась утка, а неосознаваемым — заяц. Соответственно, в блоке НП такой испытуемый получал слово “заяц”, в блоке ПП — “утка”. И только блок КО не зависел от ответа на задачу классификации: здесь испытуемый получал слово, не связанное с изображением (в данном случае — “слон”). Таким образом, переменная “условие прайминга” была связана с осознанностью, поиск поведенческих и ЭЭГ-коррелятов которой был основной задачей настоящего исследования.

Каждое двойственное изображение испытуемому предъявляли десять раз в рамках одного блока (пять раз со словами и пять раз с псевдословами). Таким образом, в каждом экспериментальном блоке участникам было предложено 60 проб с задачей классификации животных и 60 проб с задачей лексического решения (всего 120 проб в одном бло-

ке). Максимальная длительность одного блока составляла 510 с (или 8.5 мин).

Оборудование. Испытуемых помещали в затемненной звукоизолированной камере на расстоянии 85 см от 17-дюймового монитора (SyncMaster 171T CRT с разрешением 1024 × 768 пикселей, с частотой вертикальной развертки 75 Гц). Стимулы предъявляли с помощью программного пакета ExperStim v.3.3.

Запись ЭЭГ и анализ данных. Запись электроэнцефалограммы и электроокулограммы осуществляли посредством 21 электрода (Ag/AgCl): 19 электродов были установлены в положениях FP1, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 и O2. Референтные электроды располагали на мочках ушей с межэлектродным сопротивлением не более 20 кОм. В качестве заземления служил дополнительный электрод в точке FPz. Использовали ЭЭГ-усилитель Телепат 104P (ООО “Потенциал”, Россия) с наложением фильтра на частоты ниже 1.6 и выше 70 Гц и частотой дискретизации 250 Гц. Для устранения помех был также наложен заградительный узкополосный фильтр 50 Гц. Синхронизация ЭЭГ с предъявлением стимулов осуществлялась по СОМ-портам пересылкой байта с меткой типа стимула со скоростью 57600 бод. Перед исследованием время передачи метки синхронизации в порт калибровалось по засветке экрана с помощью фотодиодного датчика из комплекта для электроэнцефалографов Мицар 202 (ООО “Мицар”, Россия).

Непрерывные записи ЭЭГ были разделены на сегменты, начинающиеся за 200 мс до и заканчивающиеся через 800 мс после предъявления стимула задачи лексического решения, что составило 1000-мс интервал. Глазодвигательные артефакты удаляли с помощью алгоритма линейной регрессии (программный пакет WinEEG). Также применяли поправку с вычитанием базовой линии в диапазоне от 200 до 0 мс до предъявления стимула. Для каждого испытуемого рассчитывали средние амплитуды ВП по каждому электроду по последовательным окнам длительностью 20 мс. Амплитуды ВП, отклоняющиеся от среднегрупповых значений более, чем на 3 сигмы (1.8% проб), исключали из анализа.

Изначально ЭЭГ-данные усредняли по 9 областям интереса с учетом факторов каудальности (передняя, центральная, каудальная) и латеральности (левая, сагиттальная,

правая). Распределение электродов по областям интереса было следующим: левая передняя (Fp1, F3, F7), сагиттальная передняя (Fz), правая передняя (Fp2, F4, F8), левая центральная (T3, C3), сагиттальная центральная (Cz), правая центральная (T4, C4), левая каудальная (T5, P3, O1), сагиттальная каудальная (Pz) и правая каудальная (T6, P4, O2). Однако поскольку все выделенные компоненты ВП имели преимущественно передне-центральную локализацию, дальнейший анализ приводится без учета каудальной локализации (т.е. по 6 областям интереса).

Для статистического анализа использовали программу SPSS Statistics, 26.0. Данные обрабатывали при помощи ANOVA с повторными измерениями, попарные сравнения выполняли с помощью апостериорного критерия LSD. При анализе времени реакции (ВР) в качестве независимой переменной использовали условие прайминга (НП, ПП и КО). В анализ вошли пробы с правильными ответами, ВР в которых не отличалось от среднего по группе более, чем на три сигмы. Остальные реакции (3.2%) были исключены. При анализе амплитуд ВП использовали три внутригрупповых независимых переменных — условие прайминга (НП, ПП и КО) и два фактора расположения электродов, “каудальность” (передняя и центральная) и “латеральность” (левая, сагиттальная, правая).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поведенческие данные. Анализ ВР показал значимое влияние фактора “условие прайминга” ($F(2, 24) = 8.6, p = 0.007, \eta^2 = 0.264$): среднее значение ВР составило 1649 мс ($SEM = 61.2$), 1302 мс ($SEM = 57.0$) и 1477 мс ($SEM = 59.7$) для условий НП, ПП и КО, соответственно. Различия на уровне статистической тенденции были выявлены между контрольными и экспериментальными условиями прайминга: в сравнении с КО среднее ВР в условии НП оказалось дольше ($p = 0.062$), а в условии ПП — быстрее ($p = 0.057$). Также были обнаружены значимые различия между условиями НП и ПП ($p < 0.001$).

ЭЭГ-данные

Для количественной оценки общего паттерна реакций мы рассчитали среднее значение ВП для всех отведений, условий и испытуемых и подвергли его преобразованию гло-

бальной мощности поля (GFP), сократив весь набор данных до единого временного интервала. Данное усреднение показало три наиболее заметных пика GFP с максимумами ~310, 410 и 720 мс. Затем вокруг полученных пиков были выделены временные окна, разделившие единый интервал на 3 части. Выделенные окна и соответствующие им компоненты были следующими: позитивная волна во временном окне 200–360 мс (компонент P300), негативная волна во временном окне 360–460 мс (компонент N400) и позитивная волна во временном окне 460–760 мс (ППК). Эти данные представлены на рис. 2, значимые различия между условиями прайминга проиллюстрированы также на гистограммах (рис. 3). Далее приводится анализ каждого из трех выявленных компонентов.

P300. Первый компонент ВП был зарегистрирован во временном окне 200–360 мс (рис. 2). Из основных эффектов здесь оказался значим эффект условия прайминга ($F(2, 24) = 6.86, p = 0.015, \eta^2 = 0.23$). Значимые различия (рис. 3) обнаружены между условием НП (1.08 ± 0.43 мкВ) и КО (2.54 ± 0.45 мкВ) с одной стороны ($p = 0.001$), и условием ПП (1.36 ± 0.48 мкВ) и КО — с другой ($p = 0.01$). Основные эффекты латеральности и каудальности значимости не показали. Взаимодействия факторов также не было обнаружено. Таким образом, результатом анализа данного временного интервала стало выявление ослабления передне-центрального P300 для условий НП и ПП в сравнении с КО.

N400. Во временном окне N400 (в диапазоне 360–460 мс) оказались значимы основные эффекты условия прайминга ($F(2, 24) = 8.31; p = 0.008; \eta^2 = 0.265$) и каудальности ($F(1, 24) = 5.9; p = 0.023; \eta^2 = 0.206$). Эффект каудальности выражался в меньшей позитивности передних отделов (-0.16 ± 0.5 мкВ) в сравнении с центральными (0.8 ± 0.5 мкВ), но поскольку этот эффект не связан с условием прайминга, мы не будем уделять ему много внимания. Для интересующей нас переменной условия прайминга были выявлены следующие закономерности: условие ПП (1.6 ± 0.6 мкВ) показало значимые различия (рис. 3) как от условия НП (-0.41 ± 0.53 мкВ) ($p = 0.001$), так и КО (-0.21 ± 0.6 мкВ) ($p = 0.002$). В итоге основным результатом в данном временном диапазоне стало обнаружение ослабления негативности передне-центрального N400 в условиях ПП в сравнении с НП и КО.

ППК. Во временном окне 460–760 мс, соответствующем компоненту ППК (рис. 2),

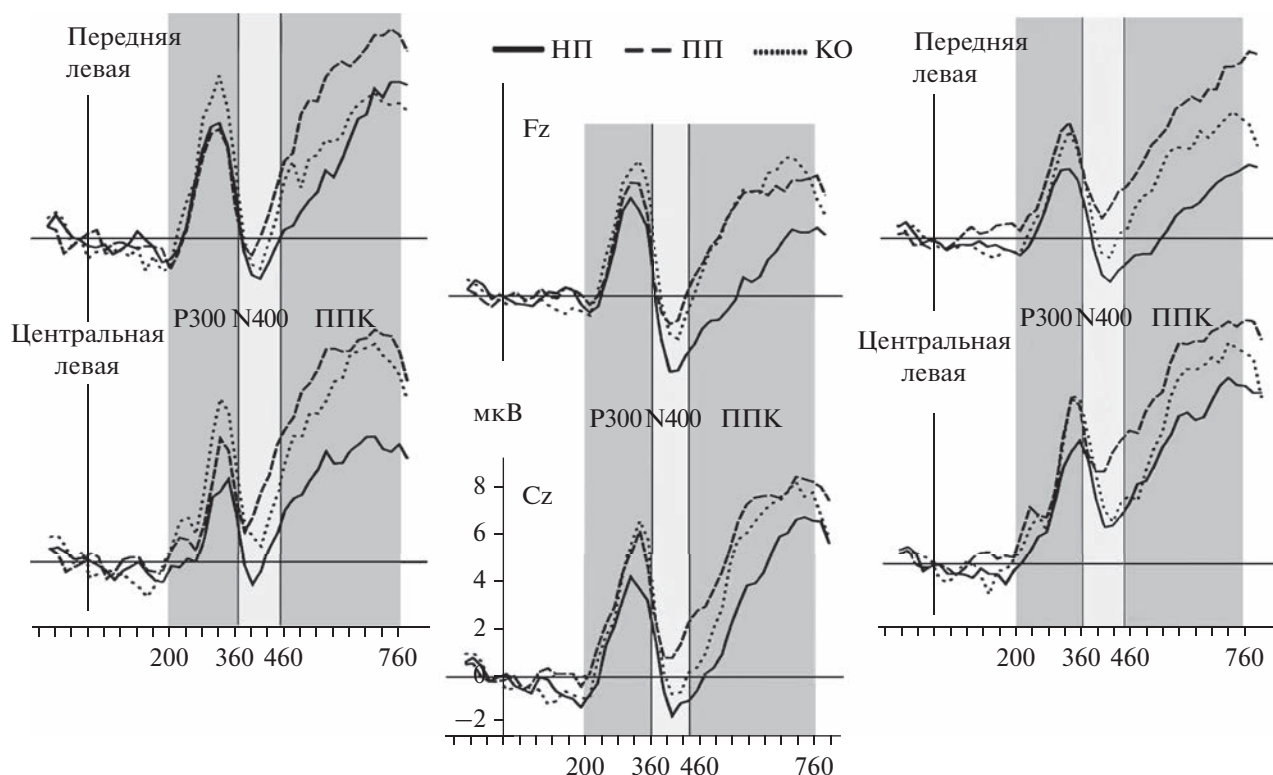


Рис. 2. Вызванные потенциалы для всех условий прайминга в 6 областях интереса. Негативные значения отображены снизу.

Fig. 2. Evoked potentials for all priming conditions in 6 regions of interest. Negative values are displayed downwards.

также, как и для предыдущего компонента, оказались значимы основные эффекты условия прайминга ($F(2, 24) = 5.12; p = 0.033; \eta^2 = 0.182$) и каудальности ($F(1, 24) = 13.2; p = 0.001; \eta^2 = 0.364$). Эффект каудальности вновь проявился в меньшей позитивности передних отделов (3.0 ± 0.7 мкВ) в сравнении

с центральными (4.27 ± 0.7 мкВ). А эффект условия прайминга – в меньшей позитивности (2.2 ± 0.58 мкВ) условия НП по сравнению как с условиями КО (4.18 ± 0.8 мкВ) ($p = 0.01$), так и ПП (4.5 ± 0.9 мкВ) ($p = 0.006$) (рис. 3). Иными словами, было продемонстрировано ослабление ППК в условии НП по сравнению как с КО, так и с ПП.

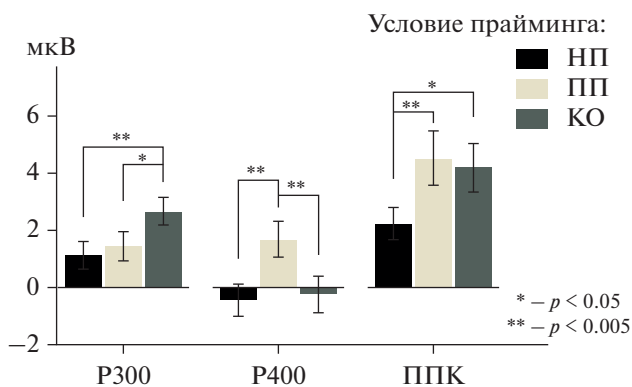


Рис. 3. Значимые различия между условиями прайминга для трех ВП-компонентов.

Fig. 3. Significant differences between the priming conditions for the three ERP-components.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поведенческие данные подтвердили результаты предшествующих работ, согласно которым осознаваемые и неосознаваемые значения двойственных изображений способствуют появлению позитивных и негативных прайминг-эффектов (Peterson, 2019; Filirova, Kostina, 2020). Также и в реализованном эксперименте осознаваемые значения двойственных изображений вызывали ППЭ, а неосознаваемые – НПЭ. Для объяснения этих эффектов в упомянутых работах привлекалось понятие торможения. Однако классическая модель торможения признает НП только в тех случаях, когда стимулы воспринимаются как отвлекающие при осознанном

поиске цели. Предполагается, что торможение зависит от механизма когнитивного контроля, необходимого для успешного игнорирования дистракторов (Yaple, Arsalidou, 2017). По существу, модель торможения дистракторов не объясняет НПЭ, обнаруживаемые в случаях, не связанных с целенаправленным игнорированием. В итоге к настоящему времени в научной литературе не найти однозначного ответа на вопрос, играет ли торможение или извлечение эпизода более важную роль при возникновении НПЭ неосознаваемых значений двойственных изображений, однако ведутся активные попытки анализа ВП мозга при возникновении НПЭ в других условиях (например, Heil, Rolke, 2004; Kathmann et al., 2006; Behrendt et al., 2010). Часто исследования в этом направлении проводятся с использованием целенаправленно игнорируемых дистракторов и посвящены решению вопроса о том, связан ли НП с процессами торможения или извлечения эпизодов из памяти (например, Heil, Rolke, 2004; Gibbons, 2009). Предполагается, что если НП связан с торможением, связанным с процессом внимания, то при анализе ВП в условиях НП (когда дистрактор становится целевым стимулом, требующим реакции) должны наблюдаться изменения более ранних компонентов (в пределах временного окна N200). Если же НП связан с извлечением эпизода из памяти, то изменения вызванных потенциалов должны возникать позже (начиная с компонентов P300/N400). Экспериментальные данные в поддержку обеих моделей рассмотрены во введении к данной статье.

В нашем исследовании было зарегистрировано изменение трех компонентов ВП: P300, N400 и ППК. Ослабление компонента N400 было обнаружено в условиях ПП в сравнении с условиями НП и КО, что логично объясняется узнаванием испытуемыми слов, связанных с ранее осознанными ими значениями.

Не столь логичными и ожидаемыми представляются другие обнаруженные ЭЭГ-корреляты восприятия двойственных изображений, в частности, ослабление компонента P300 в условиях НП и ПП в сравнении с условием КО. Ослабление P300 в условиях НП было обнаружено ранее в некоторых исследованиях (например, Behrendt et al., 2010; Gibbons, 2009). Причем зачастую в этих исследованиях не наблюдали и различий между условиями ПП и НП (см. обзор у D'Angelo et al., 2016), как и в нашем случае. Это указывает на то, что амплитуда компонента P300

изменяется вследствие воспринимаемого испытуемыми сходства прайма и цели и служит подтверждением теории извлечения эпизода. Учитывая тот факт, что наши испытуемые не осознавали конкурирующее значение двойственного изображения-прайма, следует сделать оговорку: чтобы стала возможной регистрация сходства неосознаваемого значения прайма со словом-целью, само неосознаваемое значение должно быть каким-то образом неосознанно обработано во время демонстрации изображения.

Согласно полученным данным, коррелятом, специфичным для НП незамеченных значений является ослабление передне-центрального ППК. Этот коррелят и ранее выявлялся в исследованиях НП (Behrendt et al., 2010; Maug et al., 2006), рассматриваясь в качестве признака извлечения эпизода, связанного с интенсификацией процессов, ответственных за когнитивный контроль и извлечение из памяти (Behrendt et al., 2010). Можно встретить даже мнение, согласно которому НП игнорируемых стимулов обеспечивается исключительно извлечением эпизода, а не торможением, поскольку информация об игнорируемом стимуле полностью закодирована в памяти (например, Egner, Hirsch, 2005). К этому выводу Эгнер и Хирш (2005) пришли, обнаружив в условиях НП повышенную активацию зон мозга, связанных с операцией извлечения из эпизодической памяти.

Теория извлечения эпизода подразумевает кодировку нерелевантных праймов тегом “не реагировать”, что ведет к последующему конфликту между прошлым и текущим опытом, когда целью становится ранее игнорируемый прайм. В нашем же случае незамеченные значения двойственных изображений игнорировались неосознанно, и можно предположить, что их репрезентации были, скорее, отмечены меткой “не осознавать”, чем “не реагировать”. Но такое объяснение подразумевает селекцию информации в момент предъявления прайма, которую сложно объяснить без привлечения понятия “торможение”.

Результаты нашего эксперимента демонстрируют, что аналогично тому, как затормаживаются очевидно мешающие стимулы-дистракторы, могут быть заторможены и хорошо знакомые нам по прошлому опыту, но в настоящий момент не осознаваемые значения двойственных изображений. Разница в том, что в последнем случае выбор того, что должно быть заторможено, необходимо совершить еще до момента осознания. Это поддерживает современный взгляд на сознание

как на механизм фокусировки на наиболее подходящем варианте интерпретации реальности в результате многовычислительных неосознаваемых действий (например, Tal, Bar, 2014; Аллахвердов, 2021). В частности, оригинальная концепция неосознаваемого негативного выбора В.М. Аллахвердова признает необходимость принятия специального решения о том, что из воспринятой информации будет осознано, а что — нет (Аллахвердов, 2021).

В целом, необходимо признать, что для установления взаимосвязи между избирательным вниманием и памятью в процессе НП неосознаваемых значений многозначных стимулов необходимы дополнительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты в некотором смысле парадоксальны. Подтверждая теорию извлечения эпизода, наши данные предполагают, что праймы сохранялись в памяти и оказывали влияние на опознание связанных с ними слов. Но как применить это утверждение к праймам, являющимся неосознаваемыми значениями двойственных изображений? Это утверждение невозможно объяснить, не признав также и того, что во время экспозиции изображения-прайма происходит торможение конкурирующих репрезентаций (влекущее за собой НПЭ). Такое объяснение иллюстрирует идею С. Типпера, согласно которой торможение и извлечение эпизода являются двумя сторонами одной медали (Tipper, 2001): сначала конкурирующие за осознание репрезентации изображений должны быть заторможены, после чего происходит обратное действие — восстановление эпизода об этом событии. Обращает на себя внимание, что все это осуществляется неосознанно.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-28-01265, <https://rscf.ru/project/22-28-01265/>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аллахвердов В.М. Собрание сочинений: в 7 т.: Т. 7. Таинственная прелесть сознания: Беседы о вечных проблемах, или Приглашение к абсурду. СПб.: Владимир Даль. 2021. С. 703.
- Bartholow B.D., Pearson M.A., Dickter C.L., Sher K.J., Fabiani M., Gratton G. Strategic control and medi-

- al frontal negativity: Beyond errors and response conflict. *Psychophysiology*. 2005. 42 (1): 33–42.
- Behrendt J., Gibbons H., Schrobsdorff H., Ihrke M., Herrmann J.M., Hasselhorn M. Event-related brain potential correlates of identity negative priming from overlapping pictures. *Psychophysiology*. 2010. 47: 921–930.
- D'Angelo M.C., Thomson D.R., Tipper S.P., Milliken B. Negative priming 1985 to 2015: A measure of inhibition, the emergence of alternative accounts, and the multiple process challenge. *Q. J. Exp. Psychol.* 2016. 69: 1890–1909.
- Egner T., Hirsch J. Where memory meets attention: Neural substrates of negative priming. *JCNS*, 2005. 17 (11): 1774–1784.
- Filippova M.G., Kostina D.I. Dynamics of Priming-effect for Subliminally Presented Ambiguous Pictures. *J. Cogn. Psychol.* 2020. 32 (2): 199–213.
- Gibbons H. Functional brain-electrical correlates of negative priming in the flanker task: Evidence for episodic retrieval. *Psychophysiology*. 2009. 46 (4): 807–817.
- Heil M., Rolke B. Unattended distractor-induced priming in a visual selective attention task: N400 effects in the absence of RT effects. *J. Psychophysiol*, 2004. 18: 164–169.
- Hellerstedt R., Johansson M. Competitive Semantic Memory Retrieval: Temporal Dynamics Revealed by Event Related Potentials. *PLoS One*. 2016. 11 (2): e0150091
- Kathmann N., Bogdahn B., Endrass T. Event-related brain potential variations during location and identity negative priming. *Neurosci. Lett.* 2006. 394 (1): 53–56.
- Mayr S., Niedeggen M., Buchner A., Orgs G. The level of reaction time determines the ERP correlates of auditory negative priming. *J. Psychophysiol*. 2006. 20: 186–194.
- McLennan K.S., Neumann E., Russell P.N. Positive and negative priming differences between short-term and long-term identity coding of word-specific attentional priorities. *Atten. Percept. Psychophys.* 2019. 81 (5): 1426–1441.
- Ngo K.W.J. Electrophysiological signature of suppression of competitors during interference resolution. *Brain Res.* 2021. 1767: 147564
- Peterson M.A. Past experience and meaning affect object detection: A hierarchical Bayesian approach. In *Psychology of Learning and Motivation-Advances in Research and Theory*. Academic Press Inc., 2019. P. 224–257.
- Tal A., Bar M. The proactive brain и the fate of dead hypotheses. *Front Comput Neurosci*. 2014. 8 (3): 1–6.
- Tipper S.P. Does negative priming reflect inhibitory mechanism? A review and integration of conflicting views. *Q. J. Exp. Psychol.* 2001. 54 (2): 321–343.
- Wesslein A.-K., Naumann E., Spence C., Frings C. Modulations of event-related potentials by tactile negative priming. *NeuroReport*. 2019. 30 (3): 227–231.
- Yaple Z., Arsalidou M. Negative priming: a meta-analysis of fMRI studies. *Exp. Brain Res.*, 2017. 235 (11): 3367–3374.

UNNOTICED BUT NOT FORGOTTEN: EEG-CORRELATES OF AMBIGUOUS FIGURES PRIMING EFFECTS

M. G. Filippova^{a, #}, R. V. Chernov^a, and I. A. Gorbunov^a

^aSaint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

[#]e-mail: m.filippova@spbu.ru

In order to find evidence of the inhibition or episodic retrieval account to explain the effect of negative priming, a study of behavioral and EEG-correlates of ambiguous figures perception, which are used as primes for the lexical decision task. It is shown that at the behavioral level the noticed meanings of used images demonstrate a positive, unnoticed – a negative priming-effect. EEG correlates of these effects in the antero-central regions of the brain were revealed. Thus, the correlate of positive priming is attenuation of the N400 component, and the correlate of negative priming is attenuation of the late positive complex. Both components are considered in the literature as indicators of episodic retrieval, a memory-related process. The fact that the priming effect of the unnoticed meanings of ambiguous figures at the psychophysiological level is expressed in memory phenomena leads to the conclusion that the subjects remember the meanings they did not notice.

Keywords: ambiguous figures, negative priming, positive priming, inhibition, episodic retrieval, P300, N400, late positive complex

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

УДК 612.821

**ОСОБЕННОСТИ БАЛАНСА СЕТЕЙ ПОКОЯ ПОСЛЕ ПЕРЕЕЗДА
В УСЛОВИЯ СЕВЕРА**

© 2023 г. А. В. Бочаров^{1, 3, *}, А. Н. Савостьянов^{1, 2, 3}, С. С. Таможников¹,
А. Г. Карпова⁴, А. Е. Сапрыгин^{1, 2}, Н. С. Милахина², Е. А. Заварзин¹,
П. Д. Рудыч³, Е. А. Меркулова¹, Г. Г. Князев¹

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

²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

³Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Северо-Восточный Федеральный Университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

*e-mail: bocharovav@neuronm.ru

Поступила в редакцию 25.08.2022 г.

После доработки 05.12.2022 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

В исследовании приняли участие 45 студентов (все мужчины) разных национальностей (в основном таджики и киргизы) в возрасте от 17 до 28 лет, которые переехали в условия Севера (г. Якутск, Республика Саха (Якутия)). Целью исследования было изучение баланса коннективности сетей покоя в первом условии, когда участники исследования попали в новые непривычные условия пребывания, и во втором условии – по прошествии одного года пребывания в этих условиях. 128-канальная ЭЭГ была записана в состоянии покоя. Рассчитывалась коннективность между узлами сетей покоя и остальным мозгом. Было проведено сравнение коннективностей сетей внимания с дефолт-системой мозга в первом и во втором условии. В первом условии было выявлено преобладание сетей внимания над дефолт-системой мозга, что может быть связано с усилением внимания, ориентированного на восприятие новых стимулов и задач в новых условиях. Во втором условии, спустя один год пребывания в данных условиях среды, баланс сетей покоя смещался в сторону преобладания дефолт-системы мозга над сетями внимания.

Ключевые слова: ЭЭГ, дефолт-система мозга, сети внимания, сети покоя, коннективность

DOI: 10.31857/S0044467723030036, **EDN:** TOOFNI

ВВЕДЕНИЕ

Сети покоя интенсивно изучаются в последние два десятилетия, и предполагается, что когнитивные процессы обеспечиваются регуляторными взаимодействиями различных сетей мозга (Fox et al., 2005). На данный момент наиболее изученной сетью является дефолт-система мозга (ДСМ), которая была открыта в 2001 г. Так, в серии фМРТ-экспериментов состояния покоя была выделена сеть структур головного мозга, в состав которой входят медиальная лобная кора, задняя поясная извилина, предклинье, медиальная, латеральная и нижняя части теменной коры. В связи с тем, что ДСМ показывает устойчивый паттерн снижения своей активности при выполнении большого разнообразия внеш-

неориентированных задач, ее также называют и сетью, снижающей активность при решении задач (task-negative network). В состоянии покоя такой паттерн снижения активности ДСМ сменяется увеличением активности в этих структурах (Raichle et al., 2001). В исследованиях было обнаружено, что по сравнению с состоянием покоя большее увеличение активности/коннективности ДСМ наблюдается во время самореферентной обработки информации, например, при извлечении из памяти личных воспоминаний, относящихся к собственному Я, и/или связанных с отношениями с другими людьми, а также при обдумывании важных событий и планов на будущее, а также при “внутренних” эмоциональных состо-

ниях (Buckner et al., 2008; Northoff et al., 2006; Raichle, 2015; Schacter et al., 2008).

Другой сетью, показывающей противоположный ДСМ рисунок активации, является центральная исполнительная сеть (ЦИС). В отличие от ДСМ, ЦИС увеличивает свою активность при решении задач, в связи с чем ее называют сетью, связанной с выполнением заданий (task-positive network). ЦИС состоит из областей дорсолатеральной лобной и задних областей теменной коры. ЦИС активна во время выполнения когнитивных задач более высокого уровня и участвует в когнитивном контроле, включая эмоциональную регуляцию (Dailey et al., 2018; Pan et al., 2018; Smitha et al., 2017).

Существует еще одна сеть структур головного мозга, которая определяет степень нашего внимания на определенные или релевантные на данный момент стимулы. Ключевой структурой этой сети, известной как сеть значимости (СЗ), является островковая кора. Предполагается, что сеть значимости играет важную роль в обнаружении важных стимулов и координации фокуса внимания путем регуляции активности и вовлеченности вышперечисленных сетей покоя, таких как ДСМ, которая связана с интроспективными процессами и “внутренним” самореферентным вниманием, и ЦИС, которая связана с внешненаправленными процессами внимания и регуляцией поведения (Seeley, 2019; Menon, 2022). Также была показана роль СЗ в контроле когнитивных процессов (Smitha et al., 2017) и участие в процессах обработки эмоциональной информации (Cauda et al., 2011; Pan et al., 2018).

Согласно современным представлениям, сети покоя могут взаимодействовать, и их баланс может динамически меняться и зависит от состояния организма (Knyazev et al., 2020; Menon, 2018). Согласно модели взаимодействия трех сетей покоя (Menon, 2011, 2018), антагонистические взаимодействия между ДСМ, которая связана с “внутри”-направленным вниманием, и сетями (ЦИС и СЗ), связанными с внешнеориентированным вниманием, могут быть описаны в терминах “баланса” и “доминирования”. В контексте активности баланс ДСМ – сети внимания (ЦИС и СЗ) можно оценить, выявив степень активации в ДСМ и/или сетях внимания (ЦИС и СЗ). Что касается коннективности, это фактически сводится к выявлению областей коры, которые сильнее связаны с сетями

внимания (СВ), чем с ДСМ, и наоборот (Knyazev et al., 2020). Изучение баланса сетей покоя может дать дополнительную информацию о текущем состоянии организма.

Особенности сетей покоя достаточно хорошо изучены в состоянии покоя и при эмоциональных расстройствах, однако особенности баланса коннективности сетей покоя при попадании человека в новую среду пребывания и коллектив остаются малоизученными. В текущем исследовании планируется изучить особенности баланса коннективности сетей покоя у участников исследования в первое время после переезда в новые непривычные условия пребывания, где средняя зимняя температура равна -35°C , тогда как до этого они жили в более мягких условиях, и спустя один год пребывания в данных условиях.

Согласно современным представлениям о СВ, как ответственных за процессы внешнеориентированного внимания (Smitha et al., 2017), мы предполагаем, что коннективность СВ по сравнению с коннективностью ДСМ в первый год, во время приспособления к новым условиям среды, когда индивид встречается с большим количеством новых стимулов и задач, будет повышена со структурами мозга, которые участвуют в процессах восприятия и обработки значимых стимулов, а спустя год проживания в данных условиях среды и коллектива такой эффект будет менее выражен.

Таким образом, целью исследования является проверка преобладания коннективности СВ над ДСМ во время попадания в новые условия пребывания и спустя один год нахождения в таких условиях.

МЕТОДИКА

Участники исследования

ЭЭГ была записана в состоянии покоя у 45 студентов (все мужчины) в возрасте от 17 до 28 лет (средний возраст 21.2, SD = 3.1) в первом условии – при переезде на обучение в г. Якутск (Республика Саха) – и спустя один год пребывания там. Среди участников исследования было 24 таджика, 9 киргизов, 4 египтянина, 4 туркмена и по одному афганцу, индонезийцу, йеменцу и перуанцу. Участники исследования были правшами с нормальным или скорректированным до нормы зрением, в анкете они отметили, что были

здоровы и не употребляли психоактивных веществ накануне исследования.

Исследование соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации и было проведено с информированного согласия испытуемых и одобрено локальным биоэтическим комитетом Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск).

Запись ЭЭГ

Многоканальный усилитель биопотенциалов Нейровизор (NVX, Россия) со шлемом из 128 электродов, расположенных согласно международной системе 10–5, был использован для записи ЭЭГ. Полоса пропускания – от 0.1 до 100 Гц, частота дискретизации – 1000 Гц. Cz-электрод был выбран в качестве референта, один электрод был использован для записи вертикальной окулограммы.

Анализ данных

Артефакты удаляли с помощью анализа независимых компонент в программе EEGLab. После удаления артефактов ЭЭГ-данные фильтровались в пяти стандартных частотных диапазонах с использованием фильтра Butterworth и функции *filtfilt* (программа Matlab), которая позволяет фильтровать данные в прямом и обратном направлении для минимизации фазовых искажений. Частота дискретизации была снижена до 125 Гц. В качестве модели головы использовали модель граничных элементов (Fuchs et al., 2001). Кортикальная сетка содержала 5124 вершины и была получена из шаблона, основанного на модели мозга Монреальского неврологического института (MNI). Локализация корковых источников электрической активности производилась методом формирователя пучка (*beamformer*, (Van Veen et al., 1997)) в пакете DAiSS. Ковариационные матрицы были рассчитаны с использованием 5-минутных данных ЭЭГ состояния покоя с открытыми глазами. Регуляризация осуществлялась с помощью лямбда-значений 0.05% усредненной дисперсии сигнала по всем каналам (Litvak et al., 2010). Временной ряд каждого источника проецировался в направлении диполя, объясняющего наибольшую дисперсию, что эквивалентно определению наибольшего собственного вектора. Коррекция “утечки сигнала”, возникающая вследствие плохого пространственного разрешения метода лока-

лизации источников, была произведена с помощью метода ортогонализации (Brookes et al., 2011; Hipp et al., 2012). После ортогонализации применялась трансформация Гилберта и рассчитывалась огибающая сигнала (*envelope*), которая после снижения частоты оцифровки до 1 с использовалась для построения карт коннективности (Brookes et al., 2011, 2012).

Карты коннективности рассчитывались между каждым из узлов сетей покоя (область интереса) и всем остальным мозгом. Для ДСМ в качестве “областей интереса” были выбраны медиальная лобная кора (–1, 49, –2), задняя часть поясной извилины (–5, –53, 41), левая (–45, –71, 35) и правая (45, –71, 35) латеральная теменная кора (Gusnard, Raichle, 2001). Для ЦИС в качестве “областей интереса” были использованы левая (–36, 27, 29) и правая (36, 27, 29) дорсолатеральная лобная кора, а для СМЗ – левая (–32, 24, –6) и правая (37, 25, –4) островковая кора (Seeley et al., 2007). Для каждой ОИ данные усреднялись в пределах сферы диаметром 10 мм и центром в соответствующей точке и рассчитывались корреляции Пирсона между временным ходом активности в ОИ и во всех остальных вокселях. К коэффициентам корреляции была применена трансформация Фишера. Полученные карты коннективности были пространственно сглажены (FWHM 8 мм). Полученные карты коннективности переводили в NIFTI-формат, и статистический анализ второго уровня проводили в пакете SPM-12. Карты коннективности каждой из областей интереса вводились как внутрисубъектный фактор. Фактор состоял из двух уровней (ДСМ и СВ). F-контраст был использован для выявления интересующих эффектов. Достоверность эффектов оценивали с помощью двойного порога – на уровне вокселя ($p < 0.001$) и на уровне кластера (Family-wise error (FWE) corrected $p < 0.05$). Более детальное описание метода исследования можно найти в статьях (Knyazev et al., 2016; Князев и др., 2020).

Основываясь на результатах предыдущих исследований осцилляторных сетей покоя (Knyazev et al., 2016, 2018) и на данных об участии дельта-ритма в обнаружении значимых стимулов и процессах гомеостаза (для обзора см. (Knyazev, 2012)), анализ ограничился проверкой гипотез только в дельта-частотном диапазоне (1–4 Гц).

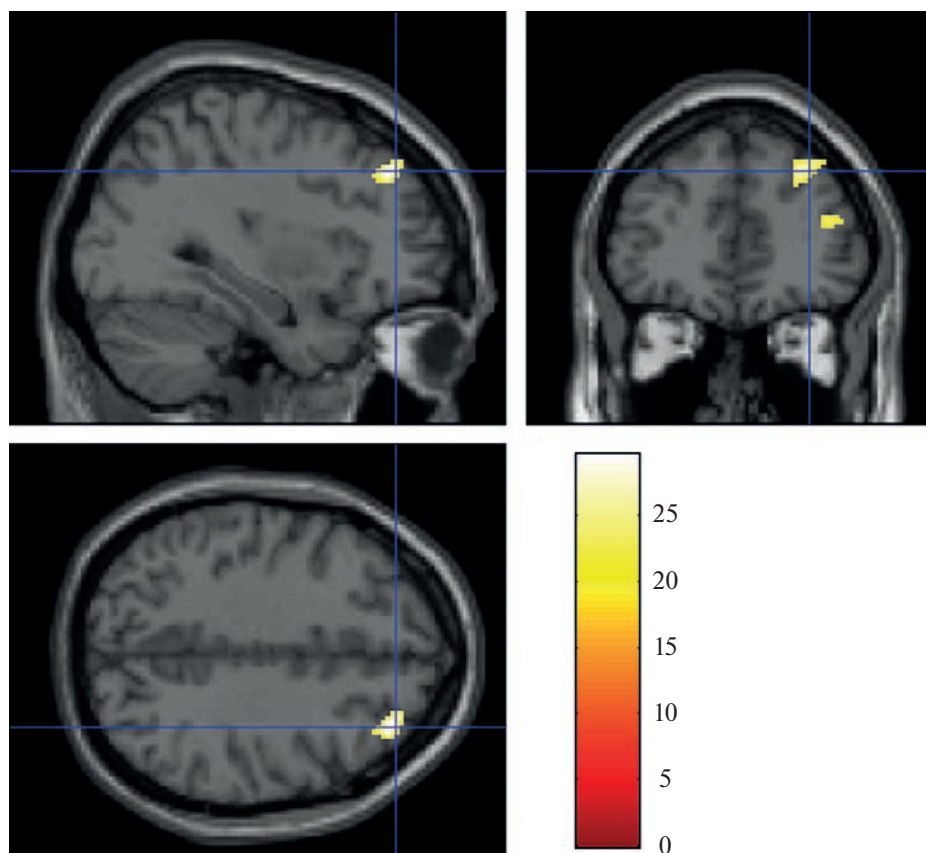


Рис. 1. Баланс доминирования СВ над ДСМ в первый год (F-контраст СВ vs ДСМ) в кластерах статистически значимых различий, локализованных в средней лобной извилине ([33, 38, 39] p-FWE кластера = 0.003, [41, 40, 17] p-FWE кластера = 0.009, [37, 24, 41] p-FWE кластера = 0.023).

Fig. 1. Balance of dominance AN over DMN in the first year (F contrast AN vs DMN) in clusters of statistically significant differences localized in the middle frontal gyrus ([33, 38, 39] p-FWE cluster = 0.003, [41, 40, 17] p-FWE cluster = 0.009, [37, 24, 41] p-FWE cluster = 0.023).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дисперсионный анализ для выявления баланса доминирования сетей покоя (F-контраст СВ vs ДСМ) был проведен в первом условии (при попадании в новые условия) и во втором условии (спустя 1 год пребывания в данных условиях) отдельно.

Было выявлено, что в первом условии (при попадании в новые условия) коннективность СВ преобладала над коннективностью ДСМ в кластерах, локализованных в правой дорсолатеральной лобной коре (Middle Frontal Gyrus) (BA 8, $x = 33$, $y = 38$, $z = 39$, $k = 120$, $F(1, 736) = 29.5$, p-FWE кластера = 0.003), (BA 10, $x = 41$, $y = 40$, $z = 17$, $k = 58$, $F(1, 736) = 24.45$, p-FWE кластера = 0.009) и (BA 8, $x = 37$, $y = 24$, $z = 41$, $k = 17$, $F(1, 736) = 23.17$, p-FWE кластера = 0.023) (рис. 1). Результаты всех статистических сравнений, проделанных в работе, приведены в табл. 1. На рис. 2 и 3 по-

казаны оценки контрастов СВ и ДСМ в первый и во второй год в выявленных кластерах средней лобной извилины [41.4, 42, 16.6] и [33, 38, 39].

Сравнение коннективностей СВ vs ДСМ во втором условии спустя год пребывания в новых условиях среды выявил преобладание коннективности ДСМ над СВ в задней цингулярной коре (Posterior cingulate cortex BA 30, $x = -15$, $y = -52$, $z = 13$, $k = 17$, $F(1, 736) = 22.2$, p-FWE кластера = 0.023) (рис. 4).

Были проведены статистические сравнения коннективности СВ первого условия (при попадании в новые условия) и СВ второго условия (спустя 1 год пребывания в данных условиях) (F-контраст СВ1 vs СВ2). В результате сравнений была выявлена большая коннективность СВ при попадании в новые условия по сравнению с коннективностью СВ спустя 1 год пребывания в данных услови-

Таблица 1. Результаты статистических сравнений
Table 1. Results of statistical comparisons

Локализация	<i>XYZ</i>	Размер кластера	Величина <i>F</i> -критерия	<i>p</i> -FWE кластера
СВ 1-й год vs. ДСМ 1-й год				
Средняя лобная извилина	33, 38, 39	120	29.5	0.003
Средняя лобная извилина	41, 40, 17	58	24.45	0.009
Средняя лобная извилина	37, 24, 41	17	23.17	0.023
ДСМ 2-й год vs. СВ 2-й год				
Задняя поясная извилина	-15, -52, 13	17	22.2	0.023
СВ 1-й год vs. СВ 2-й год				
Прецентральная извилина	-11, -28, 67	106	15.65	0.065
Медиальная лобная извилина	-7, -18, 63		14.5	
ДСМ 1-й год vs. ДСМ 2-й год				
–	–	–	–	–

ях (*F*-контраст СВ1 > СВ2). При применении поправки FWE на уровне кластера выявленный результат был близок, но не достигал уровня значимости $p < 0.05$ (табл. 1). Выявленный результат был обнаружен в кластере, охватывающем левую медиальную лобную (left medial frontal gyrus $x = -7, y = -18, z = 63$, ВА 6) и левую прецентральную извилины (left precentral gyrus $x = -11, y = -28, z = 67$, ВА 4) ($k = 106, F(1, 736) = 15.65, p\text{-FWE cluster} = 0.065$) (рис. 5).

Сравнения показателей коннективности ДСМ между первым и вторым условиями (*F*-контраст ДСМ1 vs ДСМ2) не выявили статистически значимых различий как при применении поправки FWE на уровне кластера, так и без применения такой поправки на множественные сравнения.

Согласно полученным результатам исследования, при попадании в новые условия среды коннективность СВ по сравнению с коннективностью ДСМ была увеличена с правой дорсолатеральной корой. Тогда как во втором условии спустя один год индивид может приспособиться к условиям пребывания и коннективность СВ снижается, а баланс сетей покоя смещается в сторону преобладания ДСМ над СВ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании было выявлено, что у участников в условии, когда они попали в новую незнакомую обстановку, СВ доминировали над ДСМ, что подтверждает гипотезу, высказанную в разделе Введение. Кроме

этого, в исследовании было выявлено снижение коннективности СВ и смещение баланса сетей покоя в сторону преобладания ДСМ над СВ спустя год пребывания в этих условиях среды.

В исследованиях было многократно показано, что сети покоя, такие как сеть значимости (СЗ, SN) и центральная исполнительная сеть (ЦИС, СЕН) играют важную роль в смещении внимания на “внешне”-ориентированную информацию (Clasen et al., 2014; Hamilton et al., 2013; Pilhatsch et al., 2014). Можно предположить, что преобладание коннективности СВ над ДСМ в новых, измененных условиях среды может отражать увеличение фокуса внимания, ориентированного на внешние стимулы.

В исследованиях было показано, что у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) симптомы гипербдительности и гипервозбуждения были связаны с гиперактивацией и гиперконнективностью СЗ (Koch et al., 2016; Akiki et al., 2017; Szeszko, Yehuda, 2019). В исследовании Saviola и соавт. (2020) было обнаружено, что состояние тревоги, для которого характерно повышенное внимание к новым и/или значимым стимулам и ситуациям (Spielberger, 1984), было связано с увеличенной коннективностью СЗ, а также было обнаружено увеличение коннективности ДСМ (Saviola et al., 2020). Согласно эволюционному анализу Marks и Nesse (1994), первоначально состояние тревоги имело защитную функцию и способствовало выживанию индивида в опасных условиях

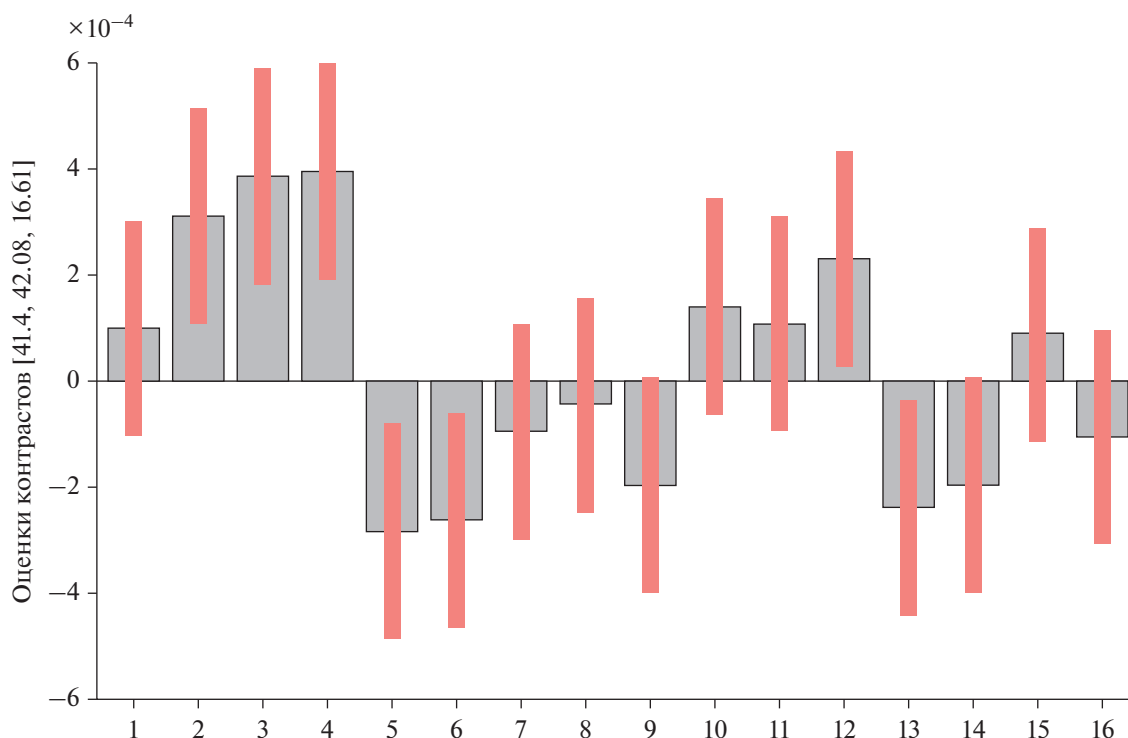


Рис. 2. Оценки контрастов СВ и ДСМ в первый и во второй год в правой дорсолатеральной лобной коре (средней лобной извилине [41.4, 40, 16.6] p -FWE кластера = 0.009). На оси абсцисс расположены области интереса: 1 – левая дорсолатеральная лобная кора (1-й год), 2 – правая дорсолатеральная кора (1-й год), 3 – левая островковая кора (1-й год), 4 – правая островковая кора (1-й год), 5 – левая латеральная теменная кора (1-й год), 6 – правая латеральная теменная кора (1-й год), 7 – медиальная лобная кора (1-й год), 8 – задняя поясная кора (1-й год), 9 – левая дорсолатеральная кора (2-й год), 10 – правая дорсолатеральная кора (2-й год), 11 – левая островковая кора (2-й год), 12 – правая островковая кора (2-й год), 13 – левая латеральная теменная кора (2-й год), 14 – правая латеральная теменная кора (2-й год), 15 – медиальная лобная кора (2-й год), 16 – задняя поясная кора (2-й год).

Fig. 2. Estimates of AN and DMN contrasts in the first and second year in the right dorsolateral prefrontal cortex (middle frontal gyrus [41.4, 40, 16.6] p -FWE cluster = 0.009). The regions of interest on the abscissa axis are: 1 – left dorsolateral prefrontal cortex (1st year), 2 – right dorsolateral prefrontal cortex (1st year), 3 – left insula (1st year), 4 – right insula (1st year), 5 – left lateral parietal cortex (1st year), 6 – right lateral parietal cortex (1st year), 7 – medial prefrontal cortex (1st year), 8 – posterior cingulate cortex (1st year), 9 – left dorsolateral prefrontal cortex (year 2), 10 – right dorsolateral prefrontal cortex (year 2), 11 – left insula (year 2), 12 – right insula (year 2), 13 – left lateral parietal cortex (year 2), 14 – right lateral parietal cortex (year 2), 15 – medial prefrontal cortex (year 2), 16 – posterior cingulate cortex (year 2).

среды (Marks, Nesse, 1994). Можно предположить, что в новых, непривычных условиях среды индивиду будет свойственна повышенная бдительность, что способствует идентификации потенциальных угроз.

Согласно гипотезе, высказанной Menon и Uddin (2010), функции СЗ, и в особенности структуры, входящей в ее состав, – островковой коры – частично сводятся к тому, чтобы воздействовать на ЦИС таким образом, чтобы выполнялся наиболее актуальный набор задач до тех пор, пока сохраняется комплекс значимых стимулов. Тогда как в ответ на сдвиги в паттерне значимости СЗ участвует в

организации необходимых перестроек в конфигурации сетей мозга и переключении на новый набор задач (Menon, Uddin, 2010). В нашем исследовании было выявлено преобладание коннективности СВ над ДСМ в правой дорсолатеральной коре, которая является структурой ЦИС. В соответствии с гипотезой Menon и Uddin (2010) о регуляции СЗ перестроек в сетях покоя, можно предположить, что увеличение коннективности между СВ и структурой, входящей в состав ЦИС, выявленное в нашем исследовании, может быть связано с взаимодействием СЗ и ЦИС при встрече со значимыми стимулами и/или

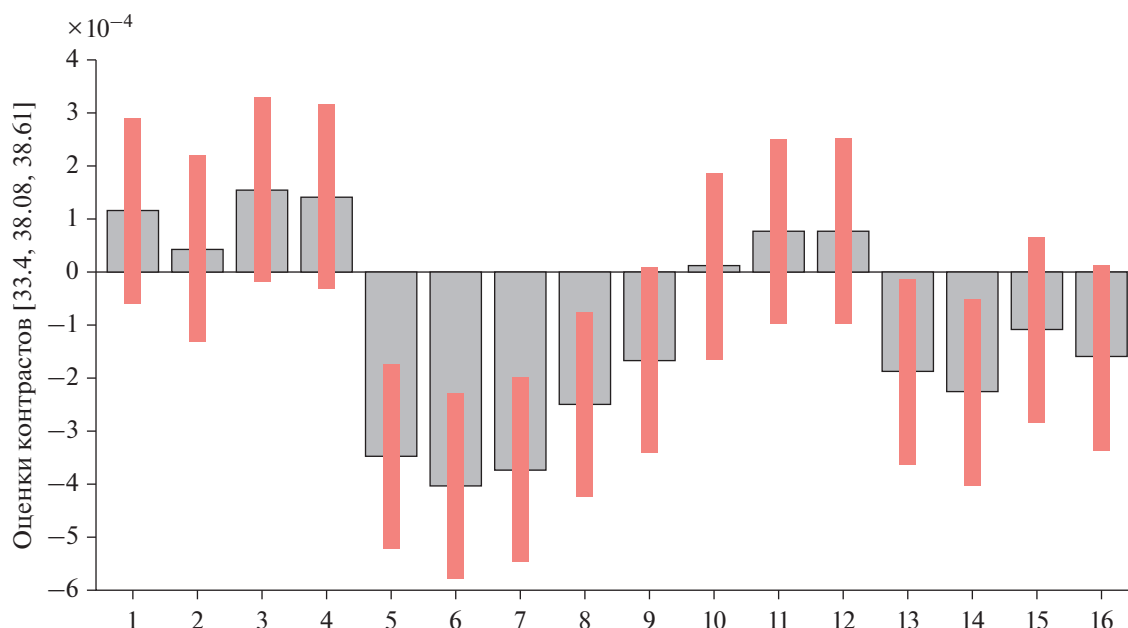


Рис. 3. Оценки контрастов СВ и ДСМ в первый и во второй год в правой дорсолатеральной лобной коре (в средней лобной извилине [33.4, 38, 39.6] p-FWE кластера = 0.003). На оси абсцисс расположены области интереса: 1 – левая дорсолатеральная кора (1-й год), 2 – правая дорсолатеральная кора (1-й год), 3 – левая островковая кора (1-й год), 4 – правая островковая кора (1-й год), 5 – левая латеральная теменная кора (1-й год), 6 – правая латеральная теменная кора (1-й год), 7 – медиальная лобная кора (1-й год), 8 – задняя поясная кора (1-й год), 9 – левая дорсолатеральная кора (2-й год), 10 – правая дорсолатеральная кора (2-й год), 11 – левая островковая кора (2-й год), 12 – правая островковая кора (2-й год), 13 – левая латеральная теменная кора (2-й год), 14 – правая латеральная теменная кора (2-й год), 15 – медиальная лобная кора (2-й год), 16 – задняя поясная кора (2-й год).

Fig. 3. Estimates of AN and DMN contrasts in the first and second year in the right dorsolateral prefrontal cortex (middle frontal gyrus [33.4, 38, 39.6] p-FWE cluster = 0.003). The regions of interest on the abscissa axis are: 1 – left dorsolateral prefrontal cortex (1st year), 2 – right dorsolateral prefrontal cortex (1st year), 3 – left insula (1st year), 4 – right insula (1st year), 5 – left lateral parietal cortex (1st year), 6 – right lateral parietal cortex (1st year), 7 – medial prefrontal cortex (1st year), 8 – posterior cingulate cortex (1st year), 9 – left dorsolateral prefrontal cortex (year 2), 10 – right dorsolateral prefrontal cortex (year 2), 11 – left insula (year 2), 12 – right insula (year 2), 13 – left lateral parietal cortex (year 2), 14 – right lateral parietal cortex (year 2), 15 – medial prefrontal cortex (year 2), 16 – posterior cingulate cortex (year 2).

актуальными задачами в новых, измененных условиях среды и коллектива (Menon, Uddin, 2010).

В исследованиях было показано, что транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) правой дорсолатеральной коры способствовала успешной саморегуляции собственных желаний и влечений, а также регуляции негативных эмоций (Wu, 2020). Также правая дорсолатеральная кора используется в качестве мишени в ТМС при лечении ПТСР (Cohen, 2004) и аддикций (Lefaucheur et al., 2017). Так, в исследовании курильщиков сигарет было выявлено, что нисходящая (top-down) регуляция тяги к курению была связана с повышенной активацией дорсолатеральной коры (Kober et al., 2010). В исследовании

(Greenberg et al., 1998) было выявлено, что ТМС правой дорсолатеральной лобной коры у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством значительно снижала компульсивные симптомы и повышала настроение. Можно предположить, что смена привычных условий на новые субэкстремальные условия среды и нахождение в новом коллективе способствовали повышению уровня напряжения и стресса, под которым понимается неспецифическая реакция организма на предъявляемые ему новые задачи (Шабанов, Мороденко, 2015). Согласно гипотезе, высказанной Seeley (2019), СЗ представляет собой систему, тесно связанную с поддержанием гомеостаза (Seeley, 2019). Можно предположить, что, попадая в новые, измененные

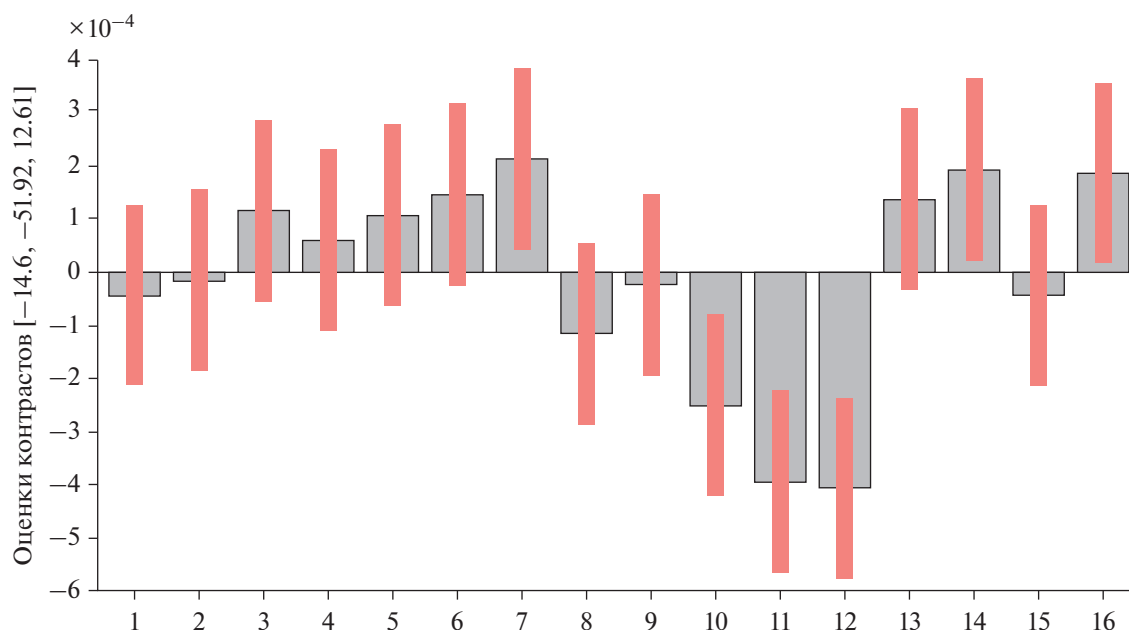


Рис. 4. Оценки контрастов СВ и ДСМ в первый и во второй год в задней поясной коре ($[-14.6, -52, 12.6]$ p-FWE кластера = 0.023). На оси абсцисс расположены области интереса: 1 – левая дорсолатеральная лобная кора (1-й год), 2 – правая дорсолатеральная лобная кора (1-й год), 3 – левая островковая кора (1-й год), 4 – правая островковая кора (1-й год), 5 – левая латеральная теменная кора (1-й год), 6 – правая латеральная теменная кора (1-й год), 7 – медиальная лобная кора (1-й год), 8 – задняя поясная кора (1-й год), 9 – левая дорсолатеральная лобная кора (2-й год), 10 – правая дорсолатеральная лобная кора (2-й год), 11 – левая островковая кора (2-й год), 12 – правая островковая кора (2-й год), 13 – левая латеральная теменная кора (2-й год), 14 – правая латеральная теменная кора (2-й год), 15 – медиальная лобная кора (2-й год), 16 – задняя поясная кора (2-й год).

Fig. 4. Estimates of AN and DMN contrasts in the first and second year in the posterior cingulate cortex ($[-14.6, -52, 12.6]$ p-FWE cluster = 0.023). The regions of interest on the abscissa axis are: 1 – left dorsolateral prefrontal cortex (1st year), 2 – right dorsolateral prefrontal cortex (1st year), 3 – left insula (1st year), 4 – right insula (1st year), 5 – left lateral parietal cortex (1st year), 6 – right lateral parietal cortex (1st year), 7 – medial prefrontal cortex (1st year), 8 – posterior cingulate cortex (1st year), 9 – left dorsolateral prefrontal cortex (year 2), 10 – right dorsolateral prefrontal cortex (year 2), 11 – left insula (year 2), 12 – right insula (year 2), 13 – left lateral parietal cortex (year 2), 14 – right lateral parietal cortex (year 2), 15 – medial prefrontal cortex (year 2), 16 – posterior cingulate cortex (year 2).

условия среды и новый коллектив людей, индивид сталкивается с необходимостью приспособления к таким изменениям и приведению организма к стабильному состоянию. Согласно исследованиям, во время адаптации к условиям северной зимы возрастание медленноволновой составляющей в паттерне ЭЭГ может быть связано с напряжением регуляторных процессов организма (Нагорнова и др., 2018; Рожков и др., 2018). Выявленное в исследовании увеличение коннективности СВ с правой дорсолатеральной корой в дельта-частотном диапазоне при попадании в новые условия среды также может быть связано с процессами регуляции состояния, и при отклонении от стабильного состояния организм стремится прийти в норму, с последую-

щим поддержанием нормального состояния в новых, измененных условиях.

Множественно показано, что ДСМ показывает устойчивый паттерн снижения своей активности при выполнении большого разнообразия внешнеориентированных задач и степень снижения активности ДСМ связана со сложностью выполняемой задачи, тогда как в состоянии покоя происходит увеличение активности ДСМ (Buckner et al., 2008; 2006; Raichle, 2001, 2015; Schacter et al., 2008). Можно предположить, что снижение коннективности СВ и смещение баланса сетей покоя в сторону преобладания коннективности ДСМ над СВ, выявленное во втором условии, может свидетельствовать о стабилизации состояния организма спустя год нахождения в новых условиях среды.

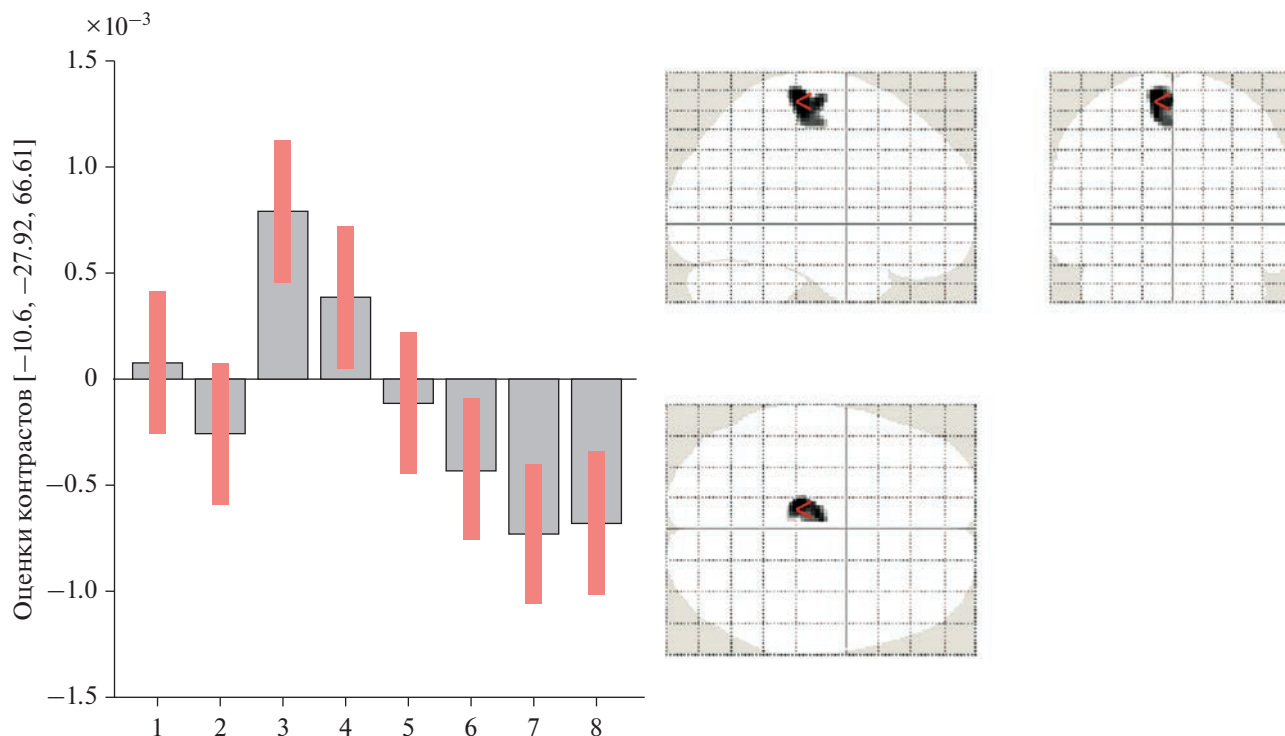


Рис. 5. Оценки контрастов СВ в первый и во второй год в прецентральной извилине ($[-10.6, -28, 67]$ p-FWE кластера = 0.065) и локализация выявленных эффектов. На оси абсцисс расположены области интереса: 1 – левая дорсолатеральная лобная кора (1-й год), 2 – правая дорсолатеральная лобная кора (1-й год), 3 – левая островковая кора (1-й год), 4 – правая островковая кора (1-й год), 5 – левая дорсолатеральная лобная кора (2-й год), 6 – правая дорсолатеральная лобная кора (2-й год), 7 – левая островковая кора (2-й год), 8 – правая островковая кора (2-й год).

Fig. 5. Estimates of contrast AN in the first year vs AN in the second year in the precentral gyrus ($[-10.6, -28, 67]$ p-FWE cluster = 0.065) and localization of the revealed effect. The regions of interest on the abscissa axis are: 1 – left dorsolateral prefrontal cortex (1st year), 2 – right dorsolateral prefrontal cortex (1st year), 3 – left insula (1st year), 4 – right insula (1st year), 5 – left dorsolateral prefrontal cortex (year 2), 6 – right dorsolateral prefrontal cortex (year 2), 7 – left insula (year 2), 8 – right insula (year 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У участников исследования при попадании в новые, незнакомые условия коннективность СВ была повышена и преобладала над коннективностью ДСМ. Можно предположить, что при попадании в новую среду происходит усиление внимания, ориентированного на внешние стимулы. Также можно предположить, что увеличенная коннективность СВ с правой дорсолатеральной корой (узел ЦИС), которая, как известно, участвует в когнитивном контроле поведения и эмоций, может быть связана с регуляцией текущего состояния организма. Тогда как снижение коннективности СВ и смещение баланса сетей покоя в сторону преобладания коннективности ДСМ над СВ, выявленное во второй год, может свидетельствовать о стабили-

зации состояния организма спустя год нахождения в этих условиях.

Ограничения трактовки результатов исследования

Интерпретации результатов ограничиваются отсутствием “исходных” показателей коннективности сетей покоя до переезда в новые условия среды, а также отсутствием дополнительных показателей уровня внимания, приспособления и стресса до и сразу после переезда в новые условия среды и спустя год пребывания в этих условиях.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ)

(проект № 22-15-00142, разработка методов анализа данных). Работа А.Н. Савостьянова, А.Е. Сапрыгина, Н.С. Милахиной поддержана из средств бюджетного проекта № FWNR-2022-0020 “Системная биология и биоинформатика: реконструкция, анализ и моделирование структурно-функциональной организации и эволюции генных сетей человека, животных, растений и микроорганизмов” в Институте цитологии и генетики СО РАН (проведение исследования).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Князев Г.Г., Бочаров А.В., Савостьянов А.Н., Левин Е.А. ЭЭГ-корреляты активности дефолт-системы при обработке социально значимой информации. Журн. высш. нерв. деят. 2020. 70 (2): 174–181.
- Нагорнова Ж.В., Шемякина Н.В., Белишева Н.К., Сороко С.И. Анализ возрастной динамики и половых особенностей спонтанной биоэлектрической активности и компонентов слуховых вызванных потенциалов у младших школьников, проживающих в Арктической зоне РФ. Физ. чел. 2018. 44 (2): 84–95.
- Рожков В.П., Трифонов М.И., Сороко С.И. Оценка формирования биоэлектрической активности мозга у школьников-северян по интегральным параметрам многоканальной ЭЭГ. Физ. чел. 2018. 44 (6): 15–26.
- Шабанов Л.В., Мороденко Е.В. Динамика изменений личности студента в процессе социальной адаптации к новым условиям жизни. Прокопьевск, 2015. С. 195.
- Akiki T.J., Averill C.L., Abdallah C.G. A network-based neurobiological model of PTSD: evidence from structural and functional neuroimaging studies. Curr. Psychiatry Rep. 2017. 19 (11): 1–10.
- Brookes M.J., Liddle E.B., Hale J.R., Woolrich M.W., Luckhoo H., Liddle P.F., Morris P.G. Task induced modulation of neural oscillations in electrophysiological brain networks. Neuroimage. 2012. 63 (4): 1918–1930.
- Brookes M.J., Woolric M., Luckhoo H., Price D., Hale J.R., Stephenson M.C., Barnes G.R., Smith S.M., Morris P.G. Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. PNAS. 2011. 108 (40): 16783–16788.
- Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. The brain’s default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008. 1124 (1): 1–38.
- Cauda F., D’agata F., Sacco K., Duca S., Geminiani G., Vercelli A. Functional connectivity of the insula in the resting brain. Neuroimage. 2011. 55 (1): 8–23.
- Clasen P.C., Beevers C.G., Mumford J.A., Schnyer D.M. Cognitive control network connectivity in adolescent women with and without a parental history of depression. Dev. Cogn. Neurosci. 2014. 7: 13–22.
- Cohen H., Kaplan Z., Kotler M., Kouperman I., Moisa R., Grisar N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. Am. J. Psychiatry. 2004. 161 (3): 515–524.
- Dailey N.S., Smith R., Raikes A., Alkozei A., Killgore W.D.S. Reduced functional connectivity in the executive control network following mild traumatic brain injury: Implications for emotional regulation. Biol. Psychiatry. 2018. 83: 162.
- Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C., Raichle M.E. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005. 102: 9673–9678.
- Fuchs M., Wagner M., Kastner J. Boundary element method volume conductor models for EEG source reconstruction. Clin. Neurophysiol. 2001. 112: 1400–1407.
- Greenberg B.D., Ziemann U. Decreased neuronal inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. The Lancet. 1998. 352 (9131): 881–882.
- Gusnard D.A., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. Nat. Rev. Neurosci. 2001. 2 (10): 685–694.
- Hamilton J.P., Chen M.C., Gotlib I.H. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. Neurobiol. Dis. 2013. 52: 4–11.
- Hipp J.F., Hawellek D.J., Corbetta M., Siegel M., Engel A.K. Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. Nat. Neurosci. 2012. 15 (6): 884–890.
- Knyazev G.G. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. Neurosci. Biobehav. Rev. 2012. 36 (1): 677–695.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Tamozhnikov S.S., Saprigyn A.E. Task-positive and task-negative networks and their relation to depression: EEG beamformer analysis. Behav. Brain Res. 2016. 306: 160–169.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Brak I.V., Osipov E.A., Filimonova E.A., Saprigyn A.E., Aftanas L.I. Task-positive and task-negative networks

- in major depressive disorder: a combined fMRI and EEG study. *J. Affect. Disord.* 2018. 235: 211–219.
- Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Bocharov A.V., Levin E.A., Rudykh P.D.* Intrinsic connectivity networks in the self-and other-referential processing. *Front. Hum. Neurosci.* 2020. 14: 579703.
- Kober H., Kross E.F., Mischel W., Hart C.L., Ochsner K.N.* Regulation of craving by cognitive strategies in cigarette smokers. *Drug Alcohol. Depend.* 2010. 106 (1): 52–55.
- Koch S.B., van Zuiden M., Nawijn L., Frijling J.L., Veltman D.J., Olf M.* Aberrant resting-state brain activity in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis and systematic review. *Depress. Anxiety.* 2016. 33 (7): 592–605.
- Lefaucheur J.P., Antal A., Ayache S.S., Benninger D.H., Brunelin J., Cogiamanian F., Cotelli M., De Ridder D., Ferrucci R., Langguth B., Marangolo P., Mylius V., Nitsche M.A., Padberg F., Palm U., Poulet E., Priori A., Rossi S., Schecklmann M., Vanneste S., Ziemann U., Garcia-Larrea L., Paulus W.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin. Neurophysiol.* 2017. 128 (1): 56–92.
- Litvak V., Eusebio A., Jha A., Oostenveld R., Barnes G.R., Penny W.D., Zrinzo L., Hariz M.I., Limousin P., Friston K.J., Brown P.* Optimized beamforming for simultaneous MEG and intracranial local field potential recordings in deep brain stimulation patients. *NeuroImage.* 2010. 50:1578–1588.
- Marks I.M., Nesse R.M.* Fear and Fitness: An Evolutionary Analysis of Anxiety. *Ethol. Sociobiol.* 1994. 15: 247–261.
- Menon V.* Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn. Sci.* 2011. 15 (10): 483–506.
- Menon V.* The triple network model, insight, and large-scale brain organization in autism. *Biol. Psychiatry.* 2018. 84: 236–238.
- Menon V., D’Esposito M.* The role of PFC networks in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology.* 2022. 47 (1): 90–103.
- Menon V., Uddin L.Q.* Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure and function.* 2010. 214 (5): 655–667.
- Pan J., Zhan L., Hu C., Yang J., Wang C., Gu L., Zhong S., Huang Y., Wu Q., Xie X., Chen Q., Zhou H., Huang M., Wu X.* Emotion regulation and complex brain networks: association between expressive suppression and efficiency in the fronto-parietal network and default-mode network. *Front. Hum. Neurosci.* 2018. 12: 70.
- Pilhatsch M., Vetter N.C., Hubner T., Ripke S., Müller K.U., Marxen M., Rodehacke S., Mennigen E., Schmidt D., Kroemer N.B., Smolka M.N.* Amygdala-function perturbations in healthy mid-adolescents with familial liability for depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2014. 53: 559–68.
- Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L.* A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001. 98 (2): 676–682.
- Raichle M.E.* The brain’s default mode network. *Annu. Rev. Neurosci.* 2015. 38: 433–447.
- Saviola F., Pappaianni E., Monti A., Grecucci A., Jovicich J., De Pisapia N.* Trait and state anxiety are mapped differently in the human brain. *Sci. Rep.* 2020. 10 (1): 1–11.
- Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D.* Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.* 2007. 27 (9): 2349–2356.
- Seeley W.W.* The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *J. Neurosci.* 2019. 39 (50): 9878–9882.
- Schacter D.L., Addis D.R., Buckner R.L.* Episodic simulation of future events: Concepts, data, and applications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. 1124 (1): 39–60.
- Smitha K.A., Akhil Raja K., Arun K.M., Rajesh P.G., Thomas B., Kapilamoorthy T.R., Kesavadas C.* Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol. J.* 2017. 30 (4): 305–317.
- Spielberger C.D.* State-Trait Anxiety Inventory: A comprehensive bibliography. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1984.
- Szeszko P.R., Yehuda R.* Magnetic resonance imaging predictors of psychotherapy treatment response in post-traumatic stress disorder: A role for the salience network. *Psychiatry Res.* 2019. 277: 52–57.
- Van Veen B.D., van Drongelen W., Yuchtman M., Suzuki A.* Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1997. 44: 867–80.
- Wu L.L., Potenza M.N., Zhou N., Kober H., Shi X.H., Yip S.W., Xu J., Zhu L., Wang R., Liu G., Zhang J.T.* A role for the right dorsolateral prefrontal cortex in enhancing regulation of both craving and negative emotions in internet gaming disorder: A randomized trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020. 36: 29–37.

BALANCE OF RESTING STATE NETWORKS AFTER MIGRATION TO THE NORTH REGION

A. V. Bocharov^{a, c, #}, A. N. Savostyanov^{a, b, c}, S. S. Tamozhnikov^a, A. G. Karpova^d, A. E. Saprigyn^{a, b},
N. S. Milakhina^b, E. A. Zavarzin^a, P. D. Rudich^c, E. A. Merkulova^a, and G. G. Knyazev^a

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

^b*Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia*

^c*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

^d*North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia*

[#]*e-mail: bocharovav@neuronm.ru*

The study involved 45 students (all men) of different nationalities (mostly Tajiks and Kyrgyzs) aged from 17 to 28 years who had moved to the conditions of the North (Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia)). The aim of the study was to investigate the balance of connectivity of resting state networks in the first condition, when the participants got into a new unfamiliar environment and in the second condition after one year of staying in these conditions. A 128-channel EEGs were recorded at rest. Connectivity measures were calculated between nodes of resting state networks and the rest of the brain. Connectivity contrasts Attention Networks vs Default Mode Network in the first and in the second conditions were performed. In the first condition, a predominance of Attention networks over Default mode network was revealed, which could be related to an increased attention to new stimuli and tasks in a new unfamiliar environment. In the second condition, after one year of staying in these environmental conditions, the balance of resting state networks shifted toward a predominance of the Default mode network over Attention networks.

Keywords: EEG, default mode network, attention networks, resting state networks, connectivity

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

УДК 612.82,159.91

**НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ (фМРТ ПОКОЯ)
И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
“НЕМАНИФЕСТИРОВАВШИХ” ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ
КЛИНИЧЕСКИ ВЫСОКОГО РИСКА ШИЗОФРЕНИИ**

© 2023 г. И. С. Лебедева¹ *, Я. Р. Паникратова¹, Е. Г. Абдуллина¹, В. В. Мигалина¹,
Д. В. Тихонов¹, М. А. Омельченко¹, В. Г. Каледа¹

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

*e-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.10.2022 г.

После доработки 16.02.2023 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

В рамках концепции “клинически высокого риска манифестации психоза” была поставлена цель выявления функциональных особенностей головного мозга (по данным фМРТ покоя) и нейропсихологических характеристик у 27 больных с непсихотическими психическими заболеваниями с аттенуированными симптомами шизофрении, психоз у которых не манифестировал в течение длительного периода наблюдения, по сравнению с 24 пациентами с первым эпизодом шизофрении и 27 психически здоровыми испытуемыми. Основная группа характеризовалась более высокой согласованностью BOLD-сигнала в зрительной коре правого полушария и большей функциональной связанностью между затылочным компонентом зрительной сети и компонентом сети определения значимости в правой префронтальной коре (по сравнению с больными шизофренией). В обеих группах пациентов было обнаружено снижение показателей продуктивности вербальных ассоциаций. Выявленные нейровизуализационные и нейропсихологические особенности пациентов основной группы можно рассматривать как отражение действия “защитных” и “патологических” механизмов при высоком риске манифестации шизофрении.

Ключевые слова: фМРТ покоя, вербальные ассоциации, клинически высокий риск манифестации психоза, шизофрения

DOI: 10.31857/S0044467723030097, EDN: TTGUVK

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, шизофрения обусловлена кумулятивным эффектом длительных нелинейных многоуровневых процессов и связана с множеством различных факторов как внутренней, так и внешней среды, при этом развитие патологических процессов длится десятилетиями. Однако, несмотря на накопленный колоссальный объем научной информации, точные механизмы этиопатогенеза так до конца и не выявлены.

Одним из наиболее перспективных подходов к изучению механизмов заболевания стали исследования в рамках парадигмы “клинически высокого риска манифестации психоза” (КВР). Эта концепция опирается на тот

факт, что на инициальных этапах развития, задолго до появления очерченной клинической картины болезни, могут выявляться ослабленные (аттенуированные) симптомы шизофрении, представленные психопатологическими феноменами из спектра позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации (Newton et al., 2018; Patel et al., 2014) со степенью выраженности, достаточной для клинического распознавания, но не удовлетворяющей критериям, позволяющим верифицировать текущий шизофренический процесс (Омельченко, 2020). При этом фокусной группой риска являются молодые люди в возрасте 20–29 лет (Hafner, 2019; van der Werf et al., 2014), впервые обратившиеся к психи-

атру, чаще всего по поводу депрессии (Addington et al., 2017; Bosanac, Castle, 2013).

При проспективной клинической оценке группу КВР, как правило, делят на подгруппы, у одной из которых за время наблюдения произошла манифестация психоза (КВР(+)), а у другой не произошла (КВР(-)), помимо этого, значимыми являются и показатели функционального исхода.

Следует отметить, что если ранее при изучении нейрофизиологических и нейропсихологических факторов манифестации психоза основное внимание уделялось группе КВР(+), то особой тенденцией последнего времени стало прицельное изучение и выборка пациентов, у которых не развился психоз в течение длительного периода наблюдения (Smieskova et al., 2012). Подобный интерес вызван тем, что, помимо патологических изменений, одновременно происходит и разворачивание защитных механизмов, которые наиболее выражено могут проявляться именно в данной группе пациентов. Понимание не только про-, но и контрпатологических процессов является ключевым для целей профилактики и раннего вмешательства.

Определение нейровизуализационных “факторов предрасположенности” и “факторов устойчивости/защиты” может осуществляться во всех МРТ-модальностях, однако содержанием настоящего исследования стали данные, полученные методом фМРТ покоя (resting-state fMRI).

За прошедшие годы были выявлены многочисленные аномалии функционирования головного мозга по данным фМРТ у пациентов с КВР, в том числе и по данным фМРТ покоя (обзор Andreou, Borgwardt, 2020), хотя число работ, где отдельно выделялись группы КВР(+) и КВР(-), существенно меньше.

Так, в мультицентровом исследовании в группе КВР были обнаружены снижение функциональной связанности (ФС) таламуса с префронтальной корой и мозжечком и повышение ФС таламуса с сенсомоторными зонами, наиболее выраженные в группе КВР(+). При этом группа КВР(-) демонстрировала промежуточные с психически здоровыми испытуемыми результаты (Anticevic et al., 2015).

Сходная закономерность, т.е. максимальная выраженность у КВР(+) и промежуточный результат у КВР(-), наблюдалась и при использовании фМРТ как в покое, так и при

выполнении различных задач — в своем исследовании авторы фокусируют внимание на повышенной связанности в мозжечково-таламо-кортикальной сети (Сао et al., 2018).

Анализ модулярной структуры коннектома показал сходство психически здоровых испытуемых и пациентов, у которых не манифестировал психоз. При этом в группе КВР(+) обнаружили исключение орбито-фронтальной коры из лимбического модуля и включение в него (вместо сенсомоторного модуля) верхней височной извилины билатерально, а также наличие цингулярно-оперкулярного модуля, отсутствующего в других двух группах. В целом, испытуемые с нарушением модулярной структуры коннектома заболели в три раза чаще (Collin et al., 2020).

Wang et al. (2018) не обнаружили у пациентов КВР(-) отличий от здоровых испытуемых по функциональной архитектуре мозга, в то время как в группе КВР(+) регистрировали выраженную реорганизацию сетевой структуры, затрагивающую сеть определения значимости, дорзальную сеть внимания, дефолтную сеть, сенсомоторную и лимбическую сети.

Очевидно, что подобные публикации все еще немногочисленны, что видно и по обзорным статьям (Ellis et al., 2020), охватывают лишь отдельные аспекты функциональных показателей и достаточно гетерогенны по результатам.

Отдельное направление исследований в группе КВР связано с анализом состояния когнитивных функций. Уровень когнитивного функционирования этих пациентов обычно является промежуточным между показателями здоровых испытуемых и больных с первым приступом психоза (Catalan et al., 2021). При этом состояние вербальной памяти, регуляторных функций и скорости переработки информации различается между подгруппами КВР(+) и КВР(-) (Addington et al., 2019; Catalan et al., 2021), и, в совокупности с продуктивностью вербальных ассоциаций (вербальная беглость; verbal fluency), описаны как когнитивные предикторы “конверсии” (conversion to psychosis; Bolt et al., 2019; Riecher-Rossler et al., 2009). Скорость переработки информации и вербальные ассоциации также являются предикторами ролевого (работа, учеба, ведение домашнего хозяйства) и социального функционирования (Bolt et al., 2019).

Следует отметить, однако, что для выделения маркеров предрасположенности и “устойчивости” наиболее информативным является мультидисциплинарный подход, предполагающий, в частности, совместный анализ данных нейровизуализации, нейропсихологических и клинических данных (Addington et al., 2019).

В свете вышесказанного целью нашего исследования стало определение функциональных особенностей головного мозга (по данным фМРТ покоя) и нейропсихологических особенностей пациентов с КВР(–), у которых психоз не манифестировал в течение длительного периода катamnестического наблюдения, по сравнению с пациентами с первым эпизодом шизофренического психоза и психически здоровыми испытуемыми. Ожидалось, что сопоставление данных в этих группах позволит выделить характеристики, являющиеся потенциальными маркерами “защитных” процессов (сходство/отличие от психически здоровых испытуемых + отличие от пациентов с шизофренией) или “патологических” процессов (сходство с пациентами с шизофренией + отличие от психически здоровых испытуемых).

МЕТОДИКА

Исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации. Все испытуемые подписывали добровольное информированное согласие.

Общими критериями исключения при отборе участников исследования являлось наличие неврологических заболеваний, соматических заболеваний в состоянии обострения или тяжелых хронических соматических заболеваний, наркотической или алкогольной зависимости, черепно-мозговых травм с сопутствующей потерей сознания более 5 мин в анамнезе, задержки психического развития, а также леворукость, нарушения слуха и наличие противопоказаний к МРТ.

Основная группа: пациенты с КВР(–)

Основная группа включала 27 пациентов (ср. возраст 27.5 ± 3.1 лет), у которых психоз не манифестировал в течение длительного периода катamnестического наблюдения (5–11 лет, в среднем 7.3 ± 1.7 лет).

Исходная группа больных мужского пола с клинически высоким риском манифестации

психоза формировалась с 2010 по 2016 год и включала 70 пациентов, госпитализированных в клинику ФГБНУ НЦПЗ.

Критериями включения являлись: юношеский возраст (17–25 лет), наличие аттенуированных позитивных симптомов¹, оцениваемых по соответствующей субшкале Шкалы оценки продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms, SOPS; Miller et al., 1999), наличие депрессивных расстройств. Критерии исключения включали наличие другой психической клинически значимой патологии (психотические приступы, органическое психическое расстройство, умственная отсталость), иные критерии исключения совпадали с указанными выше.

При катamnестическом обследовании в 2020–2022 гг. удалось собрать сведения у 43 больных. На повторное обследование согласились прийти 37² человек, в том числе 30 неманифестировавших больных. Из последних полное мультимодальное обследование (см. ниже) прошли 27 человек, которые и сформировали основную группу.

На момент обследования шестнадцать больных не принимали психотропную терапию, у оставшихся одиннадцати средние суточные дозы нейролептиков составили 171.1 ± 378 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте.

Психометрическая оценка проводилась по шкалам SOPS и HDRS (Hamilton Depression Rating Scale; Hamilton, 1960), суммарные оценки представлены в табл. 1.

Оценка по шкале PSP (Personal and Social Performance Scale, Шкала персонального и социального функционирования; Morosini et al., 2000) проводилась с помощью присвоения каждому пациенту одного из десяти равнозначных рангов внутри диапазона 1–100 баллов (чем ниже ранг, тем больше выраженность нарушений). На этой основе пациенты были разделены на две группы (шестой ранг и выше, $n = 19$; пятый ранг и ниже, $n = 8$). Исход заболевания оценивался качественно. Четыре пациента характеризовались благоприятным исходом заболевания, одиннадцать – относительно благоприятным (подгруппа 1, 15 человек), пять – неблагоприятным и семь – относи-

¹ П1 – необычное содержание мыслей/бредовые мысли, П2 – подозрительность/идеи преследования, П3 – идеи величия, П4 – перцептивные расстройства/галлюцинации, П5 – расстройства мышления.

² Ввиду малочисленности (7 человек) группа манифестировавших больных была исключена из анализа.

Таблица 1. Результаты психометрического шкалирования в группе КВР(–)
Table 1. Clinical data for patients with clinical high risk for psychosis

SOPS: субшкала позитивных симптомов ($M \pm SD$)	4.4 ± 4.6
SOPS: субшкала негативных симптомов ($M \pm SD$)	12.9 ± 6.3
SOPS: субшкала симптомов дезорганизации ($M \pm SD$)	4.9 ± 3.6
SOPS: субшкала симптомов общей психопатологии ($M \pm SD$)	7.4 ± 4.1
SOPS: сумма баллов по всей шкале ($M \pm SD$)	29.4 ± 17.1
HDRS: сумма баллов по всей шкале ($M \pm SD$)	14.7 ± 8.7

Примечание: SOPS – Scale of Prodromal Symptoms, Шкала оценки продромальных симптомов; HDRS – Hamilton Rating Scale of Depression, Шкала Гамильтона для оценки депрессии.

Note: SOPS – Scale of Prodromal Symptoms, HDRS – Hamilton Rating Scale of Depression.

тельно неблагоприятным (подгруппа 2, 12 человек). Указанное выше деление на подгруппы было использовано для межгруппового анализа.

Контроль 1: больные с первым эпизодом шизофрении

Выборка включала 24 пациента мужского пола с первым эпизодом эндогенного психоза, средний возраст 20.6 ± 3.6 лет³, средняя длительность заболевания 11.1 ± 12.3 мес. Пациенты находились на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ и получали индивидуально подобранную антипсихотическую терапию. Величины дневной дозы нейролептиков оценивались в виде хлорпромазинового эквивалента, в среднем по группе – 554 ± 259 мг/сут.

Мультидисциплинарное обследование больные проходили при отсутствии психомоторного возбуждения и дезорганизации поведения, что являлось необходимым условием. Суммарная оценка по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale; Kay et al., 1987) для группы составляла 89.5 ± 25.0 , оценка по субшкале позитивных симптомов – 21.7 ± 8.0 , негативных симптомов – 21.7 ± 5.9 , симптомов общей психопатологии – 46.1 ± 13.8 балла.

Контроль 2: психически здоровые испытуемые

Группа психически здоровых испытуемых была отобрана из имеющейся базы данных и включала 27 испытуемых мужского пола, средний возраст которых составлял 27.3 ± 4 лет.

³ Больные шизофренией отличались от остальных групп по возрасту ($T(49) = 6.46, p < 0.001$; $T(49) = 7.58, p < 0.001$), поэтому эффект возраста был контролирован во всех анализах.

Магнитно-резонансная томография. Обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия). Функциональные T2*-изображения получали с помощью последовательности EPI: TR = 3 с, TE = 35 мс, FA = 90°, 100 объемов, 35 срезов, матрица 128 × 128, размер воксела 1.8 × 1.8 × 4 мм, межсрезовое расстояние 0 мм, примерное время сканирования 5 мин. Участникам исследования давали инструкцию – в течение функционального сканирования избегать любой систематической мыслительной деятельности и лежать неподвижно с открытыми глазами, фиксируя взгляд на белом кресте в центре серого поля монитора. Для каждого участника исследования функциональные изображения были дополнены T1-взвешенными изображениями, полученными с использованием последовательности TFE: TR = 7.9 мс, TE = 3.5 мс, FA = 8°, размер воксела 1 × 1 × 1 мм, 170 срезов, межсрезовое расстояние 0 мм.

Предобработку изображений проводили с использованием пакета SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk>). Изображения ориентировали параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры. Производили коррекцию смещения во времени измерений в рамках одного объема головного мозга. Затем корректировали артефакты движения в функциональных изображениях. Далее осуществляли совмещение функциональных изображений с анатомическими, сегментацию анатомических изображений на объемы серого, белого вещества и спинномозговой жидкости, приведение всех изображений к координатам пространства MNI, пространственное сглаживание функциональных изображений с использованием фильтра Гаусса (8 мм).

Дальнейшую обработку данных фМРТ покоя проводили с помощью CONN-fMRI toolbox 19.c (www.nitrc.org/projects/conn). Сначала корректировали артефакты, связанные с движением головы испытуемых, и физиологические артефакты (ART-based identification of outlier scans for scrubbing, aCompCor, частотный фильтр 0.008–0.09 Гц; включение индивидуальных параметров движения в модель в качестве ковариат первого уровня). Регрессия глобального сигнала (global signal regression) не выполнялась, поскольку этот метод может приводить к искажениям (Murphy et al., 2009) и нивелировать потенциально значимые компоненты анализа (Chai et al., 2012).

Далее было проведено три анализа данных фМРТ покоя. В каждом из них с применением общей линейной модели со случайными эффектами анализировались различия между тремя группами участников исследования (*one-way ANCOVA*) по различным показателям. Возраст, количество поврежденных из-за движения изображений и хлорпромазиновые эквиваленты были включены во все анализы в качестве ковариат второго уровня.

1. ФС между зонами интереса (ROI-to-ROI analysis). Для анализа использовали атлас функциональных сетей CONN, разработанный на основе анализа данных Human Connectome Project (497 человек) методом независимых компонент (www.nitrc.org/projects/conn, рис. 1). Атлас включает следующие сети: дефолтную (default mode network, 4 компонента), сенсомоторную (sensorimotor network, 3 компонента), зрительную (visual network, 4 компонента), сеть определения значимости (salience network, 7 компонентов), дорсальную сеть внимания (dorsal attention network, 4 компонента), фронтопариетальную (frontoparietal network, 4 компонента), речевую (language network, 4 компонента), мозжечковую (cerebellar network, 2 компонента), суммарно 32 зоны интереса. Каждый из 32 компонентов выступал как отдельная зона интереса. ФС между зонами интереса оценивали с помощью коэффициентов корреляции с трансформацией Фишера (Z Фишера). Анализировались различия между тремя группами участников исследования по ФС между всеми парами из 32 компонентов функциональных сетей (т.е. одновременно анализировалась ФС как между компонентами внутри каждой сети, так и между компонентами различных сетей). Уровень значимости p кор-

ректировали на общее количество связей между всеми парами зон интереса, $p_{FDR} < 0.05$.

2. Локальные корреляции (Local Correlation, LCOR) — анализ локальной согласованности гемодинамического сигнала в каждом вокселе с областью соседних вокселей (в нашем анализе FWHM = 25 мм). Локальная согласованность определяется как среднее значение коэффициентов корреляции между данным вокселем и областью соседних вокселей. Анализировались различия между тремя группами участников исследования по показателям локальной согласованности сигнала во всем головном мозге ($p < 0.001$ повоксельно, $p_{FDR} < 0.05$ на уровне кластера).

3. Амплитуда низкочастотных флуктуаций (Amplitude of Low-Frequency Fluctuations, ALFF) — измерение мощности гемодинамического сигнала в определенном частотном диапазоне (в нашем случае 0.008–0.09 Гц). ALFF определяется как среднее квадратичное значение гемодинамического сигнала в каждом вокселе после применения частотного фильтра. Анализировались различия между тремя группами участников исследования по показателям ALFF во всем головном мозге ($p < 0.001$ повоксельно, $p_{FDR} < 0.05$ на уровне кластера).

В случае получения различий между тремя группами по какому-либо показателю проводился *post hoc* анализ. Для этого извлекались индивидуальные показатели ФС/LCOR/ALFF, затем с помощью общей линейной модели (с учетом всех вышеупомянутых ковариат) три группы попарно сравнивались по указанным показателям. Статистические пороги корректировались с помощью поправки Бонферрони ($p < 0.05/3$, т.е. $p < 0.017$).

Нейропсихологическое обследование

Тест “Повторение цифровых рядов” из теста интеллекта Векслера (Филимоненко, Тимофеев, 1995) состоял из двух субтестов: повторение цифровых рядов в прямом и в обратном порядке. Оценивались продуктивность в каждом субтесте, а также продуктивность повторения цифр в обратном порядке, по сравнению с продуктивностью повторения цифр в прямом порядке (с целью контроля эффекта объема кратковременной слухоречевой памяти).

Тест словесно-цветовой интерференции (Color-Word Interference Test) из Батарей оцен-

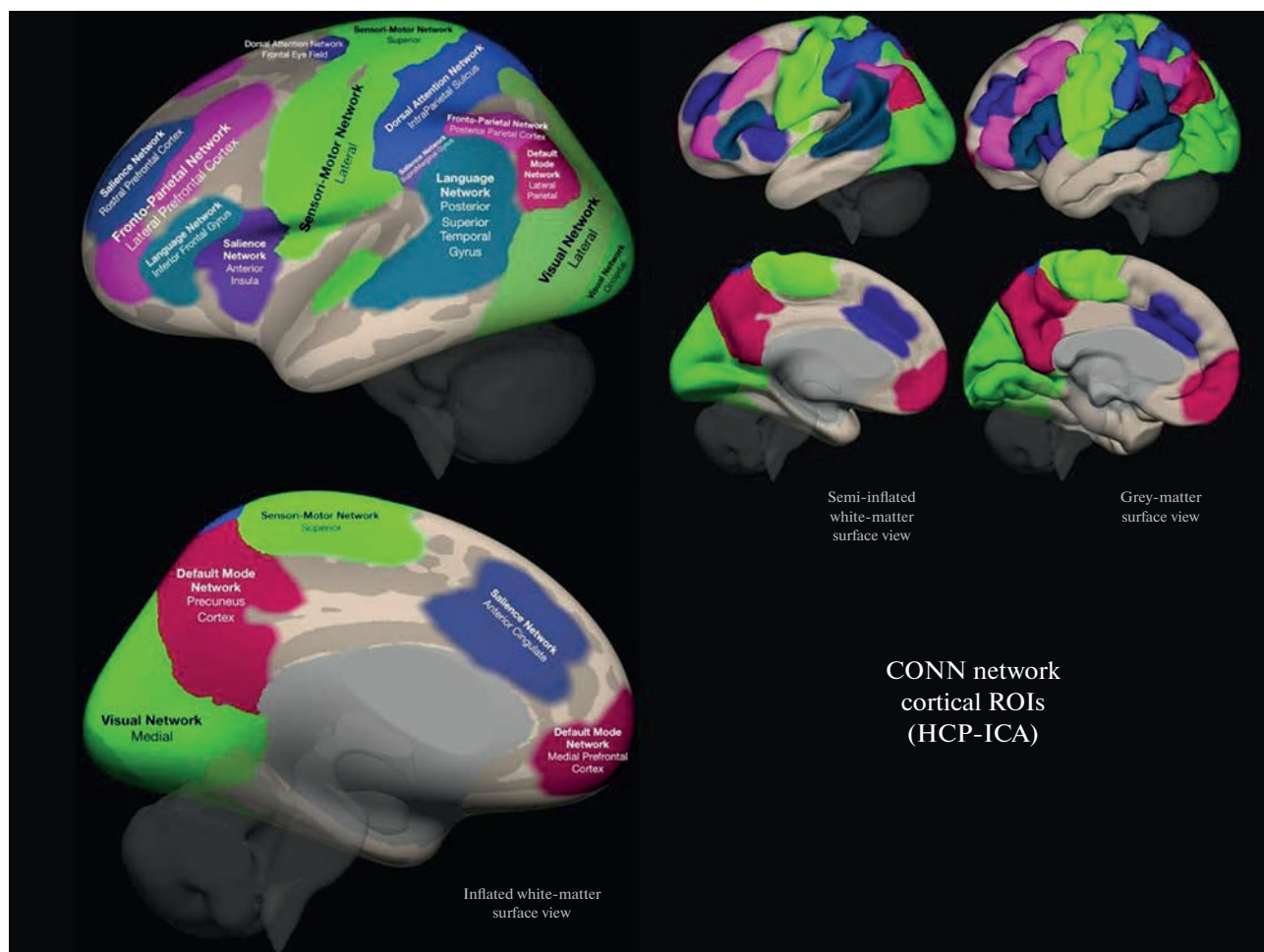


Рис. 1. Атлас функциональных сетей CONN (www.nitrc.org/projects/conn).
 Fig. 1. CONN functional network atlas (www.nitrc.org/projects/conn).

ки регуляторных функций Делиса-Каплан (*Delis-Kaplan Executive Function System, D-KEFS*; Delis et al., 2001). В субтесте простого названия цветов необходимо было как можно быстрее называть цвета квадратов, в субтесте с интерференцией – называть цвета чернил, которыми написаны названия цветов (например, для слова “красный”, написанного синим цветом, верным ответом является “синий”). Субтест с интерференцией и переключением предполагал переключение между названием цвета чернил слов, которые напечатаны без рамки, и чтением слов, заключенных в рамку. Для каждого субтеста оценивались время выполнения и сумма самостоятельно скорректированных и нескорректированных ошибок. Кроме того, подсчитывалась разница показателей (время выполнения и ошибки) субтеста с интерференцией и субтеста простого названия цветов, а также субтеста

с интерференцией и переключением и субтеста с интерференцией. В первом случае контролировался эффект скорости переработки информации, а во втором – эффект отторгивания.

Проба вербальных ассоциаций (Verbal Fluency). В каждом из субтестов вербальных ассоциаций участнику исследования необходимо было назвать как можно больше слов в течение 1 мин в соответствии с инструкцией: слова, начинающиеся на букву К, кроме имен собственных, числительных и однокоренных слов (фонологический субтест, D-KEFS; Delis et al., 2001); слова, относящиеся к категории “растения” (категориальный субтест; Ахутина, 2016); поочередно называть то фрукт, то мебель (субтест с переключением между категориями, D-KEFS; Delis et al., 2001). Оценивались количество верных ответов (продуктивность), количество повторов,

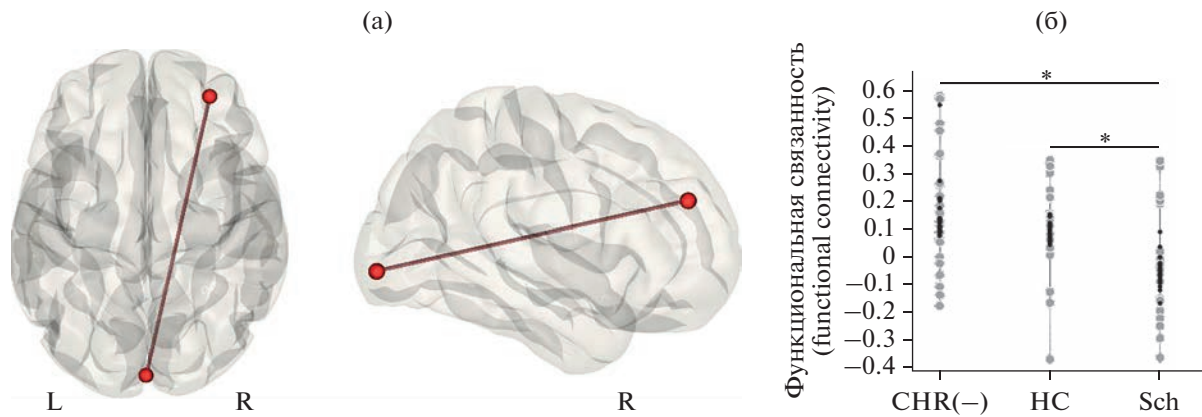


Рис. 2. (а): Статистически значимые межгрупповые различия были выявлены для ФС между следующими зонами интереса (ROI-to-ROI analysis): затылочным компонентом зрительной сети и компонентом сети определения значимости в правой префронтальной коре (результаты наложены на шаблон серого вещества в пространстве *MNI*). (б): Значения ФС в основной группе (CHR(-)), в группах психически здоровых испытуемых (HC) и пациентов с шизофренией (Sch). Большие светлые точки – реальные значения (*observed values*), маленькие темные точки – предсказания модели (*fitted values*). Звездочками обозначены межгрупповые различия, прошедшие поправку на множественные сравнения для *post hoc* анализов.

Fig. 2. (a): Statistically significant between-group differences in functional connectivity were revealed between the following regions of interest (ROI-to-ROI analysis): the occipital component of the visual network and the component of salience network in the right prefrontal cortex (the results are overlaid on the gray matter *MNI* template). (b): The functional connectivity values for clinical high risk subjects (CHR(-)), healthy controls (HC), and schizophrenia patients (Sch). The large bright dots are the observed values and the small dark dots are the fitted values. Asterisks mark the between-group differences that survived the correction for multiple analyses for *post hoc* tests.

а также количество ошибок по типу потери инструкции.

Три группы участников исследования сравнивались между собой по каждому из нейropsychологических показателей (всего 22 показателя) с помощью непараметрического критерия *H* Краскела–Уоллиса. Для тех показателей, по которым были обнаружены статистически значимые различия между тремя группами, проводился *post hoc* анализ с применением непараметрического критерия *U* Манна–Уитни и поправки Холма–Бонферрони.

Дополнительные анализы проводились только для тех нейровизуализационных и нейropsychологических показателей, по которым были обнаружены статистически значимые различия между тремя группами и различия по которым в *post hoc* анализах для группы КВР(-) проходили коррекцию на множественные сравнения. Они включали:

1. Корреляции показателей фМРТ/нейropsychологических показателей с клиническими данными (субшкалы позитивных, негативных симптомов, симптомов дезорганизации и симптомов общей психопатологии SOPS, общая сумма баллов по шкале SOPS,

общая сумма баллов по шкале HDRS) в группе КВР(-).

2. Корреляции показателей фМРТ с нейropsychологическими показателями в группе КВР(-).

3. Сравнения подгрупп пациентов КВР(-), выделенных на основе оценок PSP и качественной оценки исхода, по показателям фМРТ/нейropsychологическим показателям.

Все дополнительные анализы проводились с использованием общей линейной модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

фМРТ покоя

ФС между зонами интереса (ROI-to-ROI analysis). Три группы участников исследования различались по ФС между затылочным компонентом зрительной сети и компонентом сети определения значимости в правой роstralной префронтальной коре ($F(2, 72) = 11.28$; $p_{uncorrected} < 0.001$; $p_{FDR} = 0.027$; рис. 2).

По результатам *post hoc* анализа ФС между указанными компонентами была выше в группе КВР(-) (обозначение на рисунке CHR(-)), чем в группе пациентов с шизофре-

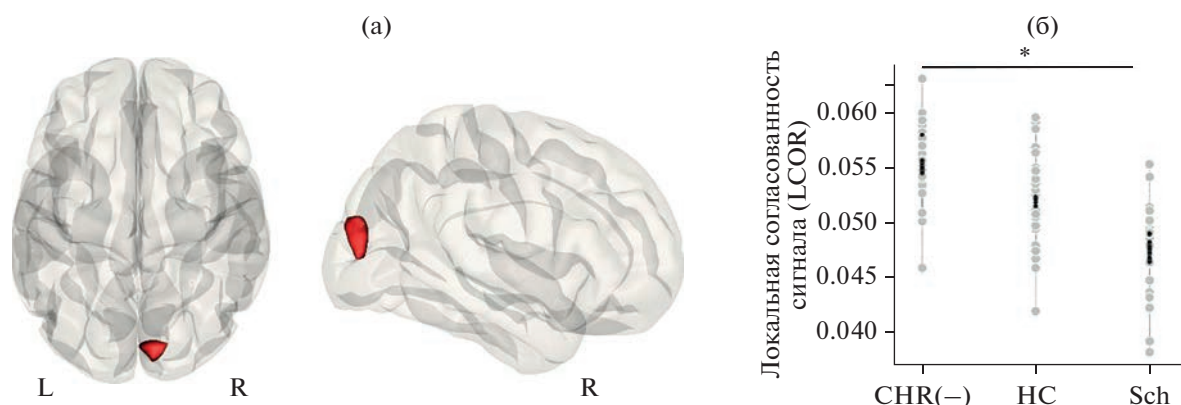


Рис. 3. (а): Кластер в затылочной коре правого полушария, локальная согласованность сигнала в котором статистически значимо различалась между тремя группами (результаты наложены на шаблон серого вещества в пространстве *MNI*). (б): Диаграмма значений локальной согласованности сигнала в основной группе (CHR(-)), группах психически здоровых испытуемых (HC) и пациентов с шизофренией (Sch). Большие светлые точки – реальные значения (*observed values*), маленькие темные точки – предсказания модели (*fitted values*). Звездочкой обозначены межгрупповые различия, прошедшие поправку на множественные сравнения для *post hoc* анализов.

Fig. 3. (а): Local coherence of hemodynamic signal in the right occipital cortex was different between three groups (the results are overlaid on the gray matter *MNI* template). (б): Values of signal local coherence for clinical high risk subjects (CHR(-)), healthy controls (HC), and schizophrenia patients (Sch). The large bright dots are the observed values and the small dark dots are the fitted values. Asterisks mark the between-group differences that survived the correction for multiple analyses for *post hoc* tests.

нией (Sch) ($T(46) = 3.74$; $p < 0.001$; Cohen's $d = 1.06$) и выше в группе здоровых испытуемых (HC), чем у пациентов с шизофренией ($T(46) = 4.01$; $p < 0.001$; Cohen's $d = 1.14$). Группа КВР(-) и группа нормы между собой не различались.

Дополнительный анализ (в программном обеспечении IBM SPSS Statistics 26) показал, что полученный эффект не связан с возрастом ($F(1, 72) = 1.5$; $p = 0.23$) или взаимодействием возраста и группы ($F(2, 72) = 0.003$; $p = 0.99$).

Локальные корреляции (LCOR). Межгрупповые различия были выявлены по согласованности сигнала во внутри- и надшпорной коре, клине правого полушария (объем кластера 2328 мм^3 , $\{10; -86; 22\}$; $F(2, 72) = 13.65$; $p_{\text{uncorrected}} < 0.001$; $p_{\text{FDR}} = 0.004$ на уровне кластера; рис. 3).

По результатам *post hoc* анализа согласованность сигнала в указанном кластере была выше в группе КВР(-) (CHR(-)), по сравнению с больными шизофренией (Sch) ($T(46) = 4.27$; $p < 0.001$; Cohen's $d = 1.21$). Различия между группой КВР(-) и группой психически здоровых испытуемых (HC) ($T(49) = 2.22$; $p = 0.031$; Cohen's $d = 0.61$) и между последней группой и больными шизофренией ($T(46) = 2.10$; $p = 0.042$; Cohen's $d = 0.60$) не

прошли поправку на множественные сравнения (порог $p < 0.017$).

Дополнительный анализ (в программном обеспечении IBM SPSS Statistics 26) показал, что полученный эффект не связан с возрастом ($F(1, 72) = 0.01$; $p = 0.92$) или взаимодействием возраста и группы ($F(2, 72) = 0.65$; $p = 0.53$).

Амплитуда низкочастотных флуктуаций (ALFF). Значимых различий между тремя группами участников исследования не обнаружено.

Нейропсихологические показатели

Статистически значимые различия между тремя группами испытуемых были обнаружены для продуктивности повторения цифр в прямом и обратном порядке, ряда показателей теста словесно-цветовой интерференции (время выполнения и ошибки в субтесте простого названия цветов (I), время выполнения субтеста с интерференцией (III)), продуктивности в трех субтестах вербальных ассоциаций: фонологическом, семантическом, с переключением между категориями.

Далее анализировались только те показатели, по которым в *post hoc* анализе группа КВР(-) отличалась от других групп. Поправ-

Таблица 2. Результаты межгруппового сравнения по данным нейропсихологического обследования: показатели, в *post hoc* анализах для которых получены статистически значимые и прошедшие поправку Холма-Бонферрони различия для группы КВР(-)

Table 2. Between-group differences in neuropsychological data: indices that differed between the clinical high risk group and other groups and that survived the Holm-Bonferroni correction for *post hoc* analyses

Показатель	<i>H</i>	<i>Post hoc (U)</i>
Продуктивность в фонологическом субтесте вербальных ассоциаций (называние слов на букву “К”)	$H(2) = 14.19; p = 0.001$	HC > CHR(-) $U = 232; p = 0.021$ Размер эффекта: $r = 0.31$ HC > Sch $U = 139.5; p < 0.001$ Размер эффекта: $r = 0.49$ CHR(-) > Sch $U = 219; p = 0.047$ Размер эффекта: $r = 0.28$
Продуктивность в семантическом субтесте вербальных ассоциаций (называние растений)	$H(2) = 20.8; p < 0.0001$	HC > CHR(-) $U = 154; p < 0.001$ Размер эффекта: $r = 0.5$ HC > Sch $U = 105.5; p < 0.001$ Размер эффекта: $r = 0.58$
Продуктивность в субтесте вербальных ассоциаций с переключением между категориями (фрукты/мебель)	$H(2) = 25.12; p < 0.0001$	HC > CHR(-) $U = 112; p < 0.001$ Размер эффекта: $r = 0.6$ HC > Sch $U = 107; p < 0.001$ Размер эффекта: $r = 0.58$

Примечание: CHR(-) (clinical high risk) – основная группа, Sch (schizophrenia) – пациенты с шизофренией, HC (healthy controls) – группа психически здоровых испытуемых. Все представленные в таблице результаты *post hoc* анализа прошли поправку Холма-Бонферрони. Размер эффекта оценивается как большой при $r \geq 0.5$, средний при $0.3 \leq r < 0.5$, маленький при $r < 0.3$.
Note: CHR(-) are non-converters with clinical high risk for psychosis, Sch are schizophrenia patients, and HC are healthy controls. All results of the *post hoc* analysis, presented in the table, survived Holm-Bonferroni correction. Effect size is high if $r \geq 0.5$, medium if $0.3 \leq r < 0.5$, and small if $r < 0.3$.

ку Холма-Бонферрони прошли только три последних показателя (табл. 2, рис. 4).

Продуктивность повторения цифр в прямом и обратном порядке была ниже в группе КВР(-) (CHR(-)) по сравнению с группой психически здоровых испытуемых (HC) ($U = 251.5, p = 0.042; U = 249, p = 0.041$, соответственно), сходно с тем, что наблюдали у больных шизофренией (Sch) ($U = 153, p < 0.001; U = 197.5, p = 0.015$ соответственно), но поправку прошли только различия пациентов с шизофренией и группы нормы. Время выполнения субтеста с интерференцией (III) было выше у пациентов с шизофренией по сравнению с группой нормы ($U = 180.5; p = 0.011$), а у группы КВР(-) ниже, чем у пациентов с шизофренией ($U = 197; p = 0.041$), однако результаты для КВР(-) не прошли поправку.

Дополнительный анализ (в программном обеспечении IBM SPSS Statistics 26, корреляции Спирмена), проведенный в каждой из групп по отдельности, показал, что продуктивность в трех субтестах вербальных ассоциаций не коррелирует с возрастом.

Статистически значимых корреляций между показателями фМРТ, нейропсихологическими и клиническими показателями обнаружено не было.

Сравнение подгрупп КВР(-), различающихся по социальному функционированию и оценке функционального исхода, не выявило статистически значимых различий.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты межгруппового сравнения по данным фМРТ покоя указывают на сниже-

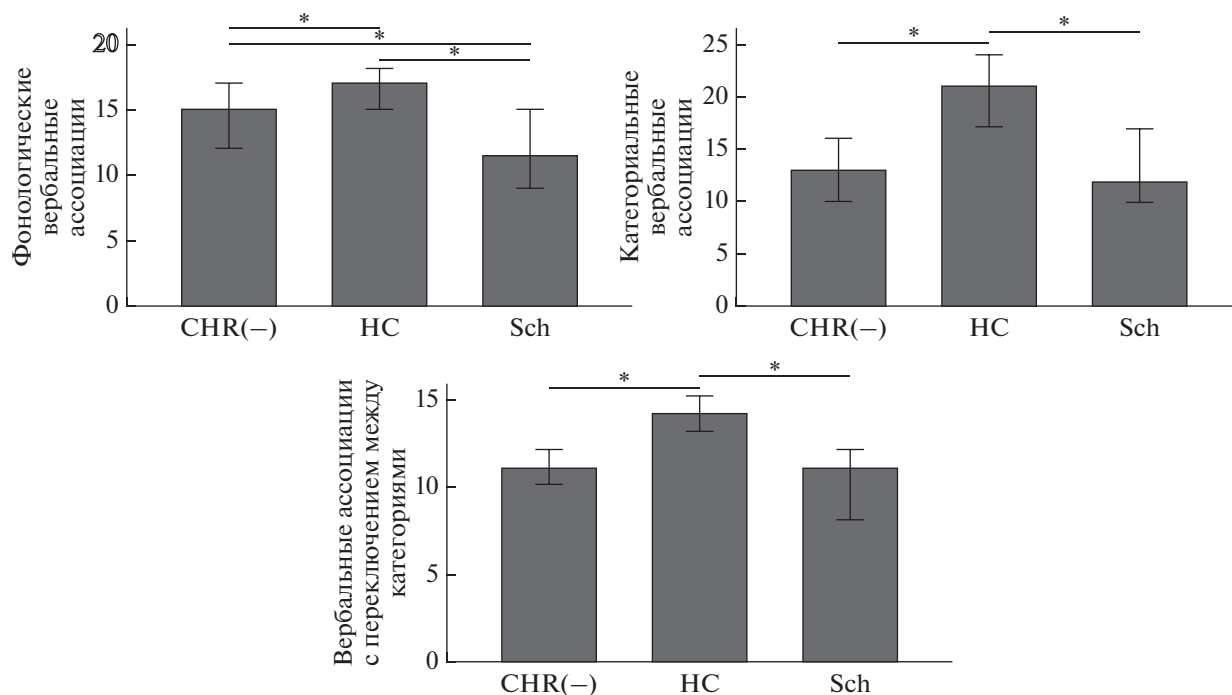


Рис. 4. Продуктивность вербальных ассоциаций (медианы) в основной группе (CHR(-)), группах здоровых испытуемых (HC) и пациентов с шизофренией (Sch). Столбцы ошибок 95%-го доверительного интервала. Звездочками обозначены межгрупповые различия, прошедшие поправку на множественные сравнения для *post hoc* анализов.

Fig. 4. Verbal fluency productivity (medians) for clinical high risk subjects (CHR(-)), healthy controls (HC), and schizophrenia patients (Sch). Error bars: 95% confidence intervals. Asterisks mark the between-group differences that survived the correction for multiple analyses for *post hoc* tests.

ние ФС между затылочным компонентом зрительной сети и компонентом сети определения значимости в ростральной префронтальной коре правого полушария у пациентов с шизофренией, по сравнению с группой КВР(-) и психически здоровыми испытуемыми (ROI-to-ROI анализ).

Сходные результаты были показаны в работе (Chechko et al., 2018), где выявлялось снижение ФС между правой префронтальной корой и (в том числе) нижней и средней затылочными извилинами в обоих полушариях при шизофрении (хотя топография кластеров лишь частично перекрывалась с нашими данными).

Описанный выше компонент зрительной сети располагался преимущественно в затылочном полюсе, распространяясь на нижнюю часть латеральной затылочной коры и височную часть веретеновидной извилины — эти области мозга связаны с обеспечением как низкоуровневых, так и высокоуровневых процессов зрительного восприятия (Grill-Spector, Malach, 2004). Ростральная префрон-

тальная кора правого полушария в нашем анализе являлась компонентом сети определения значимости (salience network). Функции данной сети заключаются в выявлении важных (как с точки зрения биологического функционирования организма, так и с точки зрения когнитивной оценки) внешних и внутренних событий, что необходимо для обновления ожиданий и регуляции поведения (Kronke et al., 2020). Согласно ряду гипотез, нарушение данных процессов и связанная с ним неправильная оценка ошибки предсказания, то есть степени расхождения между ожиданиями и реально поступающей информацией, являются ключевыми для возникновения психотических симптомов (salience theory: Кариг, 2003; теории, основанные на теореме Байеса: Williams, 2018).

Интересно, что второй результат, полученный на основе межгруппового сравнения по данным фМРТ покоя, был также связан со зрительной системой. В группе КВР(-), по сравнению с пациентами с шизофренией (и даже с психически здоровыми испытуемыми,

хотя эти различия не прошли поправку Холма–Бонферрони), наблюдалась более высокая согласованность гемодинамического сигнала в кластере, включающем внутри- и надшпорную кору и клин правого полушария. Указанные области мозга включают преимущественно первичную и вторичную зрительную кору (Grill-Spector, Malach, 2004; результаты также сопоставлялись с вероятностным атласом Wang et al., 2015).

Существование аномалий в зрительной системе головного мозга, в том числе во время ранних этапов обработки информации и касающихся как восходящих, так и нисходящих процессов, отмечено многими исследователями и у пациентов с шизофренией, и в группах КВР (например, Adamek et al., 2022; Keri, Benedek, 2007). Хотя однозначная нейро- или психофизиологическая интерпретация полученных нами результатов касательно кластера в первичной и вторичной зрительной коре затруднена (в том числе, так как не изучались периферические элементы зрительной системы), они, скорее, могут рассматриваться как отражение более синхронизированных (и, возможно, как следствие, более эффективных) процессов, имеющих потенциально компенсаторный характер на данном уровне обработки зрительной информации.

Полученные паттерны межгрупповых различий по локальной согласованности флуктуаций гемодинамического сигнала (в группе КВР(–) выше, чем в контрольных группах) и по ФС между затылочным компонентом зрительной сети и префронтальным компонентом сети определения значимости (в группе КВР(–) выше, чем у больных шизофренией, без статистически значимых различий с группой психически здоровых испытуемых) соответствует описанным выше критериям маркеров “защитных” процессов, хотя лежащие в их основе механизмы еще предстоит исследовать.

Продуктивность выполнения фонологического субтеста вербальных ассоциаций значимо различалась не только между группой КВР(–) и здоровыми испытуемыми, но и между группой КВР(–) и пациентами с первым эпизодом психоза. Таким образом, группа КВР(–) занимала промежуточное положение между пациентами с шизофренией и неклинической группой контроля, что согласуется с данными предшествующих работ (Addington et al., 2019).

В то же время по продуктивности в семантическом субтесте и в субтесте с переключением между категориями был выявлен следующий паттерн различий: группа КВР(–) и пациенты с первым эпизодом психоза не различались, но обе клинические группы выполняли эти субтесты хуже здоровых испытуемых, что согласуется с данными литературы о снижении продуктивности вербальных ассоциаций в группах КВР (Hedges et al., 2022).

Это можно трактовать как проявление в группе КВР(–) “патологических процессов”, сходных с наблюдаемыми у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Методика вербальных ассоциаций чувствительна к состоянию речевых и регуляторных функций (Aita et al., 2019), и выполнение этой пробы моделирует произвольную регуляцию порождения речи (хотя и не касается синтаксических аспектов речи). Методика требует целенаправленного извлечения подходящих слов из семантической памяти, отторжения ситуативных ассоциаций и нерелевантных слов из близких семантических категорий (Shao et al., 2014); сохранной рабочей памяти для удержания инструкции и слов, которые уже были названы; эффективного переключения с элемента на элемент (Gustavson et al., 2019). Продуктивность вербальных ассоциаций нарушена при шизофрении и – что является ключевым в контексте наших результатов – часто рассматривается как эндофенотип⁴ данного заболевания (Kim et al., 2015; Liang et al., 2016).

Вместе с тем нами не было получено корреляций между показателями фМРТ и продуктивностью вербальных ассоциаций в группе КВР(–).

В отдельных работах у психически здоровых испытуемых обнаруживались корреляции ФС между лобными и затылочными областями головного мозга в покое и продуктивностью вербальных ассоциаций (например, Panikratova et al., 2020). Однако следует отметить, что в нашей работе не ставилась цель исследовать мозговые механизмы вербальных ассоциаций в группе КВР(–); корреляционный анализ был направлен на проверку наличия связей между конкретными обнаруженными нами

⁴ Эндофенотип шизофрении – наследуемый паттерн фенотипических характеристик, определяемый набором генов, входящих в пул, детерминирующий развитие заболевания (критерии см. в работе Gottesman, Gould, 2003).

нейропсихологическими и нейровизуализационными особенностями пациентов с КВР(–). По всей видимости, выявленные нами паттерны можно с осторожностью рассматривать как не сопряженные.

Особо следует подчеркнуть отсутствие в группе КВР(–) корреляций между выявленными нейровизуализационными и нейропсихологическими особенностями, с одной стороны, и клиническими показателями, а также отсутствие межгрупповых различий в подгруппах КВР(–) с разным функциональным исходом. Возможной причиной может быть отсутствие линейной взаимосвязи между анализируемыми показателями. Тестируемые нами функциональные особенности головного мозга и нейропсихологические параметры могут являться лишь отдельными элементами сложной иерархии, определяющей клинические симптомы при психических заболеваниях и включающей показатели, не анализируемые в настоящей работе (например, структурные характеристики головного мозга или социальное окружение). Также отмеченные феномены могут быть эндофенотипами, которые по определению слабо ассоциированы с текущим состоянием пациента (Gottesman, Gould, 2003).

Можно выделить ряд **ограничений** данного исследования. Во-первых, возраст больных шизофренией был статистически значимо ниже, чем в двух других группах. Тем не менее дополнительные анализы (см. раздел Результаты) показали, что полученные нами эффекты не связаны с возрастом или взаимодействием возраста и группы. Во-вторых, все участники исследования являлись мужчинами, что затрудняет обобщение выводов на женскую часть популяции. В-третьих, общей проблемой исследований, подобных нашему, является определенная клиническая гетерогенность групп КВР, что уже отмечалось рядом исследователей (van Os, Guloksuz, 2017). В-четвертых, в нашей работе не корректировались метрические искажения изображений, возникающие вследствие неоднородности магнитного поля (ввиду длительности сбора материала в контрольной группе, у части испытуемых не были получены соответствующие данные) — следует, правда, отметить, что ряд авторов считает возможным не проводить подобную коррекцию (например, Lombardo et al., 2018; Montchal et al., 2019). И, наконец, в нашем исследовании отсутствовала такая группа сравнения, как больные неп-

сихотическими психическими заболеваниями без симптомов клинического риска, что не позволяет однозначно оценить специфичность найденных феноменов именно для КВР(–).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нейровизуализационное и нейропсихологическое исследование “неманифестировавших” пациентов с клинически высоким риском психоза позволило выявить характеристики, потенциально отражающие “защитные” и “патологические” процессы в патогенезе шизофрении. К первым может быть отнесена высокая согласованность гемодинамического сигнала в кластере, расположенном в зрительной коре правого полушария, — показатель, максимальный в группе КВР(–) по сравнению с больными шизофренией и психически здоровыми испытуемыми, — а также сходная с психически здоровыми испытуемыми функциональная связанность между затылочным элементом зрительной сети и элементом сети определения значимости в правой префронтальной коре. К маркерам “патологических” процессов можно отнести показатели продуктивности вербальных ассоциаций — в семантическом субтесте и в субтесте с переключением между категориями, — отличающие и группу КВР(–), и пациентов с шизофренией от психически здоровых испытуемых.

Отсутствие статистически значимых корреляций между выявленными паттернами и клиническими данными, а также отсутствие межгрупповых различий в подгруппах с разным функциональным исходом, вероятно, отражает сложную нелинейную иерархию мозговых механизмов, определяющую клинические симптомы; также отмеченные феномены могут быть эндофенотипами, которые по определению слабо ассоциированы с текущим состоянием пациента.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование было проведено при финансовой поддержке грантом РФФИ 20-013-00748.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ахутина Т.В. (ред.) Методы нейропсихологического обследования детей 6–9 лет. М.: В. Секачев, 2016. С. 280.

- Омельченко М.А.* Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии. *Психиатрия*. 2020. 18 (2): 82–91.
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-82-91>
- Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И.* Руководство к методике исследования интеллекта для взрослых Д. Векслера (WAIS). СПб.: ИМАТОН, 1995. С. 57.
- Adamek P., Langova V., Horacek J.* Early-stage visual perception impairment in schizophrenia, bottom-up and back again. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2022. 8 (1): 27.
<https://doi.org/10.1038/s41537-022-00237-9>
- Addington J., Farris M., Stowkowy J., Santesteban-Echarri O., Metzack P., Kalathil M.S.* Predictors of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk. *Curr. Psychiatry Rep*. 2019. 21 (6): 39.
<https://doi.org/10.1007/s11920-019-1027-y>
- Addington J., Piskulic D., Liu L., Lockwood J., Cadenhead K.S., Cannon T.D., Cornblatt B.A., McGlashan T.H., Perkins D.O., Seidman L.J., Tsuang M.T., Walker E.F., Bearden C.E., Mathalon D.H., Woods S.W.* Comorbid diagnoses for youth at clinical high risk of psychosis. *Schizophr. Res*. 2017. 190: 90–95.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.043>
- Aita S.L., Beach J.D., Taylor S.E., Borgogna N.C., Harrell M.N., Hill B.D.* Executive, language, or both? An examination of the construct validity of verbal fluency measures. *Appl. Neuropsychol. Adult*. 2019. 26 (5): 441–451.
<https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1439830>
- Andreou C., Borgwardt S.* Structural and functional imaging markers for susceptibility to psychosis. *Mol. Psychiatry*. 2020. 25 (11): 2773–2785.
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-0679-7>
- Anticevic A., Haut K., Murray J.D., Repovs G., Yang G.J., Diehl C., McEwen S.C., Bearden C.E., Addington J., Goodyear B., Cadenhead K.S., Mirzakhani H., Cornblatt B.A., Olvet D., Mathalon D.H., McGlashan T.H., Perkins D.O., Belger A., Seidman L.J., Tsuang M.T., van Erp T.G., Walker E.F., Hamann S., Woods S.W., Qiu M., Cannon T.D.* Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk. *JAMA Psychiatry*. 2015. 72 (9): 882–891.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0566>
- Bolt L.K., Amminger G.P., Farhall J., McGorry P.D., Nelson B., Markulev C., Yuen H.P., Schafer M.R., Mossaheb N., Schlogelhofer M., Smesny S., Hickie I.B., Berger G.E., Chen E.Y.H., de Haan L., Nie-man D.H., Nordentoft M., Riecher-Rossler A., Verma S., Thompson A., Yung A.R., Allott K.A.* Neurocognition as a predictor of transition to psychotic disorder and functional outcomes in ultra-high risk participants: Findings from the NEURAPRO randomized clinical trial. *Schizophr. Res*. 2019. 206: 67–74.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.013>
- Bosanac P., Castle D.J.* Schizophrenia and depression. *Med J Aust*. 2013. 199 (S6): S36–39.
<https://doi.org/10.5694/mja12.10516>
- Cao H., Chen O.Y., Chung Y., Forsyth J.K., McEwen S.C., Gee D.G., Bearden C.E., Addington J., Goodyear B., Cadenhead K.S., Mirzakhani H., Cornblatt B.A., Carrion R.E., Mathalon D.H., McGlashan T.H., Perkins D.O., Belger A., Seidman L.J., Thermenos H., Tsuang M.T., van Erp T.G.M., Walker E.F., Hamann S., Anticevic A., Woods S.W., Cannon T.D.* Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nat Commun*. 2018. 9 (1): 3836.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-06350-7>
- Catalan A., Salazar de Pablo G., Aymerich C., Damiani S., Sordi V., Radua J., Oliver D., McGuire P., Giuliano A.J., Stone W.S., Fusar-Poli P.* Neurocognitive Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1290>
- Chai X.J., Castanon A.N., Ongur D., Whitfield-Gabrieli S.* Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage*. 2012. 59 (2): 1420–1428.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.048>
- Chechko N., Cieslik E.C., Muller V.I., Nickl-Jockschat T., Derrtl B., Kogler L., Aleman A., Jardri R., Sommer I.E., Gruber O., Eickhoff S.B.* Differential Resting-State Connectivity Patterns of the Right Anterior and Posterior Dorsolateral Prefrontal Cortices (DLPFC) in Schizophrenia. *Front. Psychiatry*. 2018. 9: 211.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00211>
- Collin G., Seidman L.J., Keshavan M.S., Stone W.S., Qi Z., Zhang T., Tang Y., Li H., Anteraper S.A., Niznikiewicz M.A., McCarley R.W., Shenton M.E., Wang J., Whitfield-Gabrieli S.* Functional connectome organization predicts conversion to psychosis in clinical high-risk youth from the SHARP program. *Mol. Psychiatry*. 2020. 25 (10): 2431–2440.
<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0288-x>
- Delis D.C., Kaplan E., Kramer J.H.* Delis-Kaplan Executive Function System: Examiner's Manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2001. P. 388.
- Ellis J.K., Walker E.F., Goldsmith D.R.* Selective Review of Neuroimaging Findings in Youth at Clinical High Risk for Psychosis: On the Path to Biomarkers for Conversion. *Front. Psychiatry*. 2020. 11: 567534.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.567534>
- Gottesman I.I., Gould T.D.* The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic inten-

- tions. *Am J Psychiatry*. 2003. 160 (4): 636–645.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Grill-Spector K., Malach R.* The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2004. 27: 649–677.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.0702-03.144220>
- Gustavson D.E., Panizzon M.S., Franz C.E., Reynolds C.A., Corley R.P., Hewitt J.K., Lyons M.J., Kremen W.S., Friedman N.P.* Integrating verbal fluency with executive functions: Evidence from twin studies in adolescence and middle age. *J. Exp. Psychol Gen*. 2019. 148 (12): 2104–2119.
<https://doi.org/10.1037/xge0000589>
- Hafner H.* From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. *Psychiatry J*. 2019. 2019: 9804836.
<https://doi.org/10.1155/2019/9804836>
- Hamilton M.* A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg*. 1960. 23: 56–62.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hedges E.P., Dickson H., Tognin S., Modinos G., Antoniadis M., van der Gaag M., de Haan L., McGorry P., Pantelis C., Riecher-Rossler A., Bressan R., Barrantes-Vidal N., Krebs M.O., Nordentoft M., Ruhrmann S., Sachs G., Rutten B.P., van Os J., Study E.-G.H.R., Valmaggia L.R., McGuire P., Kempton M.J.* Verbal memory performance predicts remission and functional outcome in people at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr. Res. Cogn*. 2022. 28: 100222.
<https://doi.org/10.1016/j.scog.2021.100222>
- Kapur S.* Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160 (1): 13–23.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A.* The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 1987. 13 (2): 261–276.
<https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keri S., Benedek G.* Visual contrast sensitivity alterations in inferred magnocellular pathways and anomalous perceptual experiences in people at high-risk for psychosis. *Vis. Neurosci*. 2007. 24 (2): 183–189.
<https://doi.org/10.1017/S0952523807070253>
- Kim D., Kim J.W., Koo T.H., Yun H.R., Won S.H.* Shared and distinct neurocognitive endophenotypes of schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 2015. 13 (1): 94–102.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.1.94>
- Kronke K.M., Wolff M., Shi Y., Kraplin A., Smolka M.N., Buhlinger G., Goschke T.* Functional connectivity in a triple-network saliency model is associated with real-life self-control. *Neuropsychologia*. 2020. 149: 107667.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107667>
- Liang S., Deng W., Wang Q., Ma X., Li M., Brown M.R., Hu X., Li X., Greenshaw A.J., Li T.* Performance of Verbal Fluency as an Endophenotype in Patients with Familial versus Sporadic Schizophrenia and Their Parents. *Sci. Rep*. 2016. 6: 32597.
<https://doi.org/10.1038/srep32597>
- Lombardo M.V., Pramparo T., Gazestani V., Warrier V., Bethlehem R.A.I., Carter Barnes C., Lopez L., Lewis N.E., Eyer L., Pierce K., Courchesne E.* Large-scale associations between the leukocyte transcriptome and BOLD responses to speech differ in autism early language outcome subtypes. *Nat. Neurosci*. 2018. 21 (12): 1680–1688.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0281-3>
- Miller T.J., McGlashan T.H., Woods S.W., Stein K., Driesen N., Corcoran C.M., Hoffman R., Davidson L.* Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*. 1999. 70 (4): 273–287.
<https://doi.org/10.1023/a:1022034115078>
- Montchal M.E., Reagh Z.M., Yassa M.A.* Precise temporal memories are supported by the lateral entorhinal cortex in humans. *Nat. Neurosci*. 2019. 22 (2): 284–288.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0303-1>
- Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R.* Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000. 101 (4): 323–329.
<https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.10100-4323.x>
- Murphy K., Birn R.M., Handwerker D.A., Jones T.B., Bandettini P.A.* The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage*. 2009. 44 (3): 893–905.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.036>
- Newton R., Rouleau A., Nylander A.G., Loze J.Y., Resemann H.K., Steeves S., Crespo-Facorro B.* Diverse definitions of the early course of schizophrenia—a targeted literature review. *NPJ Schizophr*. 2018. 4 (1): 21.
<https://doi.org/10.1038/s41537-018-0063-7>
- Panikratova Y.R., Vlasova R.M., Akhutina T.V., Korneev A.A., Sinitsyn V.E., Pechenkova E.V.* Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex contributes to different components of executive functions. *Int. J. Psychophysiol*. 2020. 151: 70–79.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.02.013>
- Patel K.R., Cherian J., Gohil K., Atkinson D.* Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacy & Therapeutics*. 2014. 39 (9): 638–645.
- Riecher-Rossler A., Pflueger M.O., Aston J., Borgwardt S.J., Brewer W.J., Gschwandtner U., Stieglitz R.D.* Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis:

- a 7-year follow-up. *Biol Psychiatry*. 2009. 66 (11): 1023–1030.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.020>
- Shao Z., Janse E., Visser K., Meyer A.S. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front. Psychol*. 2014. 5: 772.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00772>
- Smieskova R., Fusar-Poli P., Riecher-Rossler A., Borgwardt S. Neuroimaging and resilience factors—staging of the at-risk mental state? *Curr. Pharm. Des*. 2012. 18 (4): 416–421.
<https://doi.org/10.2174/138161212799316046>
- van der Werf M., Hanssen M., Kohler S., Verkaaik M., Verhey F.R., Investigators R., van Winkel R., van Os J., Allardyce J. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychol. Med*. 2014. 44 (1): 9–16.
<https://doi.org/10.1017/S0033291712002796>
- van Os J., Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry*. 2017. 16 (2): 200–206.
<https://doi.org/10.1002/wps.20423>
- Wang C., Lee J., Ho N.F., Lim J.K.W., Poh J.S., Rekhi G., Krishnan R., Keefe R.S.E., Adcock R.A., Wood S.J., Fornito A., Chee M.W.L., Zhou J. Large-Scale Network Topology Reveals Heterogeneity in Individuals With at Risk Mental State for Psychosis: Findings From the Longitudinal Youth-at-Risk Study. *Cereb. Cortex*. 2018. 28 (12): 4234–4243.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhx278>
- Wang L., Mruzczek R.E., Arcaro M.J., Kastner S. Probabilistic Maps of Visual Topography in Human Cortex. *Cereb. Cortex*. 2015. 25 (10): 3911–3931.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhu277>
- Williams D. Hierarchical Bayesian models of delusion. *Conscious Cogn*. 2018. 61: 129–147.
<https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.03.003>

NEUROIMAGING (RESTING-STATE fMRI) AND NEUROPSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NON-CONVERTERS WITH CLINICAL HIGH RISK FOR PSYCHOSIS

I. S. Lebedeva^{a, #}, Y. R. Panikratova^a, E. G. Abdullina^a, V. V. Migalina^a, D. V. Tikhonov^a, M. A. Omelchenko^a, and V. G. Kaleda^a

^a*Mental Health Research Center, Moscow, Russia*

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

Based on the concept of clinical high risk for psychosis, we aimed to reveal characteristics of brain functioning (resting-state fMRI) and neurocognition in 27 patients with non-psychotic mental disorders with attenuated schizophrenia symptoms who did not transit to psychosis for a long period of observation, in contrast to 24 patients with first-episode schizophrenia and 27 mentally healthy subjects. The main group was characterized by higher local coherence of BOLD signal in the right visual cortex and higher functional connectivity between the occipital component of the visual network and the right prefrontal component of the salience network (as compared to patients with schizophrenia). In both patient groups, a decreased productivity in verbal fluency tests was found. The neuroimaging and neuropsychological findings in the main group can be considered via the dichotomy of protective and pathological mechanisms in patients with high risk for psychosis.

Keywords: resting-state fMRI, verbal fluency, clinical high risk for psychosis, schizophrenia

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821+159.91

РЕАКТИВНОСТЬ СЕНСОМОТОРНЫХ РИТМОВ ЭЭГ У ДЕТЕЙ 4–7 ЛЕТ
В СИТУАЦИЯХ ПОМОГАЮЩЕГО ПОВЕДЕНИЯ

© 2023 г. А. И. Кайда¹, А. А. Михайлова¹, А. А. Португальская¹, В. Б. Павленко¹, *

¹Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

*e-mail: vprav55@gmail.com

Поступила в редакцию 18.10.2022 г.

После доработки 20.12.2022 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

Целью настоящей работы явился анализ реактивности сенсомоторных мю- и бета-ритмов ЭЭГ при выполнении детьми дошкольного возраста заданий на реализацию инструментального, эмоционального и альтруистического помогающего поведения. В исследовании приняли участие 24 ребенка в возрасте от 4 до 7 лет. Дисперсионный анализ амплитуды мю-ритма, считающейся индикатором активности зеркальных нейронов мозга, показал ее достоверное снижение при выполнении указанных заданий в центральных и париетальных регионах. При выполнении заданий на инструментальное и альтруистическое помогающее поведение выявлен рост амплитуды бета-ритма во фронтальных, центральных и париетальных регионах. Чем больше рос бета-ритм, тем скорее дети оказывали помощь в ситуации, требующей альтруистического поведения.

Ключевые слова: дети, просоциальное поведение, помогающее поведение, мю-ритм ЭЭГ, зеркальные нейроны

DOI: 10.31857/S0044467723030073, EDN: TTDUNS

ВВЕДЕНИЕ

Жизнь в обществе требует от детей овладения уникальными социально-когнитивными навыками, лежащими в основе всех форм общения, совместного внимания, взаимовыгодного сотрудничества и освоения достижений культуры человечества. Указанные навыки и соответствующие мотивации появляются в младенчестве и раннем детстве как подготовка к трудностям взрослой жизни. Важнейшим качеством младенцев и детей младшего возраста является способность формировать позитивные социальные отношения с близкими людьми, в том числе за счет становления просоциального или помогающего поведения (ПП) (Dunfield et al., 2019; Tomasello, 2020). Развитие элементов просоциального поведения, появляющихся уже у младенцев (обзор (Decety, Holvoet, 2021)), продолжается, при условии благоприятного взаимодействия с близкими людьми, в раннем и дошкольном возрасте. Результаты многочисленных работ показали, что в возрасте трех–четырёх лет просоциальное поведение детей

проявляется в инструментальном ПП (instrumental helping), т. е. помощи другим людям в завершении целенаправленного действия; эмпатическом ПП (comforting), т.е. в способности реагировать на эмоциональные нужды другого человека, поддержать и утешить его; альтруистическом ПП, при котором ребенок делится какими-то предметами или ресурсами (sharing), недостающими другому человеку (Svetlova et al., 2010; Dunfield et al., 2011; Юдина, Котова, 2015; Paulus, 2018; Köster, Kärtner, 2019).

В последние годы выдвигается предположение, что нейрофизиологической основой для восприятия и понимания детьми раннего и дошкольного возраста эмоций и затруднений других людей, целей и социальной приемлемости их действий, а также для обучения различным формам ПП могут быть процессы, протекающие при участии зеркальных нейронов (Salo et al., 2019; Михайлова и др., 2022), или т.н. зеркальной системы мозга (ЗСМ). Одним из индикаторов активности ЗСМ считают динамику сенсомоторного мю-ритма (обзоры (Fox et al., 2016; Лебедева и со-

авт., 2017)), наиболее выраженного над центральными областями коры.

Мю-ритм включает как минимум два негармонических компонента в альфа- (8–13 Гц) и бета- (15–25 Гц) диапазонах частот ЭЭГ. Частота указанных составляющих у детей ниже, чем у взрослых, и постепенно увеличивается с возрастом. Альфа-компонент отражает уровень активации постцентральной соматосенсорной коры, в то время как бета-составляющая является индикатором активности прецентральной моторной области неокортекса (обзоры (Pineda, 2005; Ларионова и др., 2022)). Эти компоненты иногда называют сенсомоторными мю-альфа- и мю-бета-ритмами, но большинство исследователей ЭЭГ-активность центральных и прилегающих областей неокортекса в частотном альфа-диапазоне обозначают как мю-, а в бета-диапазоне — как бета-ритм. В настоящей статье, говоря о сенсомоторных ритмах (СМР), мы будем придерживаться терминологии, которую использует большая часть авторов.

При регистрации электрокортикограммы у больных эпилепсией десинхронизация мю- и бета-ритмов обнаружена в лобных, центральных и теменных областях при выполнении собственных движений и наблюдении за подобными движениями окружающих (Babiloni et al., 2016). По мнению авторов указанного исследования, осцилляторная активность нейронных популяций в префронтальной, премоторной и сенсомоторной областях, являющихся частью ЗСМ, отражает процессы восприятия действий других людей и обеспечивает способность отличать их от собственных действий. У здоровых взрослых испытуемых также выявлена десинхронизация мю-ритма при выполнении заданий, включающих наблюдение, представление и выполнение как простых, так и целенаправленных и окрашенных эмоциями моторных актов, что расценивают как проявление активации ЗСМ (Лебедева и др., 2018). Десинхронизация мю-ритма при наблюдении за действиями экспериментатора и при их самостоятельном выполнении обнаружена и у детей 3–5 лет, при этом выдвинуто предположение, что индивидуальные особенности динамики мю-ритма могут отражать степень интеграции систем, специализированных для производства, совершения и представления действия (Bowman et al., 2017).

Что касается динамики бета-ритма при выполнении действий и наблюдении за ними, то наряду с работами, где в этих ситуаци-

ях выявлялась его десинхронизация у взрослых (Milston et al., 2013; Babiloni et al., 2016) или детей (Liao et al., 2015; Meyer et al., 2020), в некоторых исследованиях наблюдали повышение мощности в его высокочастотном поддиапазоне (24–35 Гц) при условии демонстрации движений вживую (Лебедева и др., 2020).

Однако ЭЭГ-корреляты формирования ПП у детей изучались лишь в единичных работах. В нашей лаборатории анализировали мощность ЭЭГ у детей раннего возраста в то время, когда они наблюдали за про- и анти-социальными действиями кукольных персонажей, и в период принятия решения об их вознаграждении (Orekhova et al., 2020; Михайлова и соавт., 2022). Было установлено, что у детей с разной способностью к вынесению моральных оценок наблюдаемых действий развиваются разнонаправленные изменения мощности сенсомоторных мю- и бета-ритмов. В другой работе (Decety et al., 2018) показано, что детям 3.5–5 лет с наибольшими различиями связанных с событиями потенциалов в центральном сагиттальном отведении на нейтральные и эмоциональные изображения было свойственно более выраженное альтруистическое ПП.

Таким образом, есть основания полагать, что активация нейрофизиологических механизмов, участвующих в реализации просоциального поведения детей, отражается в динамике ЭЭГ-потенциалов. Однако, насколько нам известно, анализ изменений СМР ЭЭГ непосредственно в период оказания детьми разных видов ПП не проводился. Это может быть связано с трудностями регистрации ЭЭГ на фоне различного рода артефактов, вызванных движениями детей в экспериментальной ситуации. Кроме того, двигательная активность ребенка сопровождается изменением СМР, что затрудняет анализ и интерпретацию связи ЭЭГ-реакций с теми или иными этапами реализации собственно ПП. В связи с этим важно отметить: когда ребенок наблюдает ситуацию, требующую его помощи, и принимает решение о ее оказании, он, как правило, сохраняет состояние относительного двигательного покоя. Указанный временной период в определенной степени является благоприятным для регистрации ЭЭГ, а анализ динамики сенсомоторных ритмов в этот ключевой момент поведенческого акта имеет важное значение для понимания роли ЗСМ в организации просоциального

поведения. В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явился анализ реактивности сенсомоторных мю- и бета-ритмов ЭЭГ при выполнении заданий на реализацию инструментального, эмоционального и альтруистического помогающего поведения у нормально развивающихся детей 4–7 лет.

МЕТОДИКА

Характеристика выборки. В исследовании приняли участие 24 ребенка (16 мальчиков и 8 девочек) в возрасте 4–7 лет. Средний возраст детей составил 70.8 ± 14.0 мес. Критериями включения в группу для исследования были: масса тела при рождении не менее 2.5 кг, отсутствие записей в медицинской карточке о генетических заболеваниях и заболеваниях ЦНС, уровень интеллекта по тесту Векслера (*WPPSI* и *WISC*) в пределах нормы – не менее 85 баллов. Родители детей дали письменное согласие на участие ребенка в эксперименте, с процедурой которого они были заранее ознакомлены. Исследование одобрено этическим комитетом Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (№ 4 от 26.03.2020).

Определение выраженности просоциального поведения. Для анализа уровня выраженности ПП были использованы четыре экспериментальные ситуации:

1. Задание на реализацию инструментального помогающего поведения (ИПП) по методике, предложенной F. Warneken, M. Tomasello (Warneken, Tomasello, 2006) с изменениями (Kochukhova et al., 2021). На стол перед ребенком помещали специальную коробку с небольшим отверстием сверху и полностью открытой гранью со стороны ребенка. Затем экспериментатор ставил на коробку кружку и, как бы помешивая в ней чай, “случайно” ронял ложку в верхнее отверстие коробки. Ожидалось, что ребенок поможет достать ложку и отдаст ее экспериментатору. Фиксировали результат поведения ребенка и время, через которое ребенок отдавал ложку. К следующей экспериментальной ситуации переходили после того, как ребенок отдал ложку (при этом экспериментатор говорил: “Теперь я могу помешать чай”), либо после того, как ребенок не оказал помощи в течение 50 с.

2. Задание на реализацию эмоционального помогающего поведения (ЭПП) по методике с использованием клипборда (Paulus et al., 2013). Экспериментатор как бы случайно

придавливал палец зажимом для бумаг с возгласом “Ой!” и демонстрировал, что ему больно (делал грустное лицо, потирал палец, вздыхал и постанывал). Анализовали, успокаивал ли ребенок экспериментатора в течение 50 с (дотрагивался до его руки, озвучивал беспокойство о нем, направлял на него внимание родителя, чтобы тот помог и т.д.).

3. Задание на реализацию альтруистического помогающего поведения (АПП) по методике “неравное угощение” (Dunfield et al., 2011). Экспериментатор доставал два прозрачных контейнера: один для себя, другой для ребенка – и говорил: “Посмотри, что у меня есть”. При этом контейнер экспериментатора пустой, в то время как у ребенка – четыре печенья. Экспериментатор различными способами показывал, что у него нет печенья, а у ребенка есть, делал грустное лицо, протягивал руку ладонью вверх в требовательном жесте. Выполнение задания завершали, когда ребенок делился печеньем либо не проявлял помощи в течение 50 с.

4. Задание на реализацию комплекса альтруистического и эмоционального помогающего поведения (АЭПП) (Kärtner et al., 2014). Экспериментатор сначала играл с ребенком, используя двух плюшевых мишек, у одного из которых лапа прикреплена на застежке-липучке. После нескольких минут игры лапа у этой игрушки отпадала, и экспериментатор демонстрировал грустное лицо. Затем сигналы о необходимости помощи становились все более явными, например, экспериментатор произносил: “Лапа отпала! Моим мишкой теперь не поиграть!”. Оценивали, в какой степени на протяжении 50 с ребенок демонстрирует ПП, пытаясь починить мишку, либо успокаивая, либо предлагая свою игрушку.

Во время выполнения ребенком заданий проводили видеорегистрацию, на основании анализа которой оценивали уровень проявления ПП в баллах. В табл. 1 указаны действия экспериментатора и соответствующие им баллы в случае, если ребенок оказывает помощь на определенном этапе (длительность каждого этапа 5 с). Поведение ребенка оценивалось в 0 баллов в случаях, когда он не оказывал помощь даже после всех действий экспериментатора.

Регистрацию ЭЭГ осуществляли с помощью электроэнцефалографа “Нейрон-Спектр-5” (“Нейрософт”, Россия) монополярно от 19 отведений по стандартной схеме 10–20% (рефе-

Таблица 1. Критерии для определения уровня просоциального поведения у детей 4–7 лет
Table 1. Criteria for determining the level of prosocial behavior in children 4–7 years old

№ этапа	Категория действий экспериментатора	Действия экспериментатора в четырех экспериментальных ситуациях	Баллы
1	Общее выражение проблемы (жесты, мимика)	I. Роняет ложку с возгласом “Ой!” и смотрит на коробку. II. Придавливает палец зажимом с возгласом “Ой!” и смотрит на палец. III. Смотрит в свой пустой контейнер. IV. Демонстрирует грустное лицо, глядя на мишку с оторванной лапой	10
2		I. Пытается достать ложку через маленькое отверстие молча, глядя на коробку. II. Потирает палец молча, слегка постанывая. III. Громко вздыхает, глядя в свой контейнер. IV. Всхлипывает, глядя на своего мишку	9
3		Останавливается и грустно смотрит на чашку (или на палец, контейнер с печеньем, на мишку ребенка)	8
4		Снова пытается достать ложку, всхлипывая (или потирает палец, переводит взгляд между контейнером ребенка и своим, или смотрит то на своего мишку, то на мишку ребенка)	7
5	Невербальный запрос на получение объекта	Продолжая пытаться достать ложку (или потирать палец, смотреть на свой контейнер, смотреть на своего мишку), переводит взгляд то на коробку (палец, контейнер ребенка, мишку ребенка), то в глаза ребенка с немой просьбой о помощи	6
6	Озвучивание прерванного действия или внутреннего состояния	Говорит: “Упала.” (или “Прищемила.”, “У меня совсем нет печенья, а у тебя есть.”, “Лапа отвалилась, моим мишкой теперь не поиграть, что же мне делать?”)	5
7	Вербальное выражение внутреннего состояния, потребности в утешении и/или жест по отношению к объекту, как более явный запрос на получение объекта	I. Пытаясь достать ложку через маленькое отверстие и найти ложку сбоку коробки, говорит: “Мне нужно чем-то помешать сахар в чае.” II. Остановившись, грустно говорит: “Мне так больно.” III и IV. Протягивает руку ладонью вверх в просящем жесте	4
8	Называние конкретного объекта, который будет отвечать потребностям, или вида помощи	I. Продолжая пытаться достать ложку, говорит: “Мне нужна ложка.” II. Продолжая потирать палец, говорит: “Вот бы меня кто-то пожалел.” III и IV. С протянутой рукой ладонью вверх в просящем жесте говорит: “Вот бы у меня было печенье.” (или “Вот бы у меня был целый мишка”)	3
9	Общий устный запрос о помощи	Продолжая пытаться достать ложку (или потирать палец, смотреть в свой контейнер, смотреть на своего мишку), говорит: “Можешь ли ты мне помочь?”	2
10	Конкретный устный запрос	Остановившись, говорит: “Можешь ли ты подать мне ложку?” (или “Ты не хочешь меня пожалеть?”, “Поделись со мной печеньем?”, “Поделись своим мишкой со мной?”)	1

Примечание: римские цифры соответствуют четырем видам помогающего поведения: I – ИПП, II – ЭПП, III – АПП, IV – АЭПП.
Notes: roman numerals correspond to four types of helping behavior: I – ИПП, II – ЭПП, III – АПП, IV – АЭПП.

рент — объединенные ушные электроды) в полосе пропускания сигнала 0.5–30.0 Гц при частоте дискретизации 250 Гц. Запись ЭЭГ и видеозапись экспериментальных ситуаций были синхронизированы.

Регистрацию фоновой ЭЭГ (ситуация ФОН, длительность 50 с) проводили при открытых глазах в условиях устойчивого зрительного внимания при просмотре видеозаписи вращающегося мяча. Для анализа СМР ЭЭГ при реализации просоциального поведения отбирали такие временные периоды четырех экспериментальных ситуаций, когда ребенок сидел неподвижно, наблюдал за действиями взрослого и принимал решение об оказании той или иной помощи. Длительность записей ЭЭГ зависела от времени, через которое ребенок оказывал помощь. Ее средняя величина составила в экспериментальных ситуациях: ИПП — 12.7 с (минимальная длительность — 6 с), ЭПП — 38.6 с (10 с), АПП — 13.8 с (6 с), АЭПП — 15.3 с (8 с). Максимальная длительность записи ЭЭГ, согласно методике — 50 с.

Обработку данных ЭЭГ проводили с помощью программы WinEEG (“Мицар”, Россия). Артефакты удаляли с помощью встроенного в программу метода независимых компонент с дополнительным зрительным контролем качества записи. Записи ЭЭГ трех детей содержали большое количество артефактов из-за чрезмерной двигательной активности ребенка и были исключены из дальнейшей статистической обработки. Полученные безартефактные отрезки ЭЭГ разбивали на эпохи по 2 с. Фрагменты ЭЭГ подвергали быстрому преобразованию Фурье с взаимным перекрытием эпох 50%. Амплитуды СМР анализировали в 9 локусах: лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4) и сагиттальных (Fz, Cz, Pz). Указанные регионы выбраны как области интереса на основании данных литературы о целесообразности анализа мю-ритма у детей не только в центральных, но и во фронтальных и теменных областях (Marshall et al., 2011). Амплитуду мю-ритма ЭЭГ рассчитывали в индивидуальных для каждого испытуемого частотных диапазонах на основе анализа различий спектров мощности ЭЭГ в отведении C3 в состоянии двигательного покоя ребенка и при выполнении им движений (реакция десинхронизации) (см. подробнее (Михайлова и др., 2020)). В исследуемой группе детей среднее значение нижней границы частотного диапа-

зона мю-ритма составило 7.1 ± 0.7 Гц, а верхней границы — 10.5 ± 0.9 Гц. Диапазон бета-ритма был выбран 15–25 Гц. Согласно данным литературы подавление амплитуды в сенсомоторных областях в бета-диапазоне при выполнении действий находится в этих пределах (Simon, Mukamel, 2016). Амплитуду ЭЭГ подвергали логарифмированию для нормализации распределения (\ln мкВ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA v.10. Различия между показателями выраженности разных видов ПП оценивали с использованием критерия Уилкоксона для связанных выборок. ЭЭГ подвергали дисперсионному анализу ANOVA с повторными измерениями (*repeated measures*) с факторами СИТУАЦИЯ (два уровня — фон и экспериментальная ситуация), ЛОКУС (9 отведений ЭЭГ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Для оценки изменений амплитуд ЭЭГ в каждом из отведений в экспериментальной ситуации по отношению к фону использовали метод линейных контрастов. Корреляционный анализ между уровнем просоциального поведения и амплитудой сенсомоторных ритмов ЭЭГ проводили с использованием критерия Спирмена. При расчете корреляций и повторных анализов с использованием критерия Уилкоксона проводилась коррекция полученных значений p с помощью поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Показатели просоциального (помогающего) поведения. Результаты анализа помогающего поведения детей (распределение испытуемых с разными баллами) представлены в табл. 2. Значения медианы по разным видам помогающего поведения составили: ИПП — 8.5 (2.0; 10.0), ЭПП — 2.0 (1.0; 3.5), АПП — 5.0 (4.0; 10.0), АЭПП — 8.5 (5.0; 10.0) баллов. Выявлены значимые различия между выраженностью ЭПП и остальными видами помогающего поведения. Выраженность ЭПП в тесте с клипбордом была значимо ниже по сравнению с ИПП ($z = 3.35$, $p = 0.002$), АПП ($z = 3.75$, $p = 0.002$) и АЭПП ($z = 3.92$, $p = 0.001$). Статистически значимых различий между ИПП, ЭПП и АЭПП выявлено не было.

Амплитуды СМР ЭЭГ при реализации разных форм помогающего поведения. Результаты дисперсионного анализа различий мощности индивидуального мю-ритма в ситуациях по-

Таблица 2. Показатели помогающего поведения у 24 детей 4–7 лет
Table 2. Performance of helping behavior in 24 children 4–7 years old

Баллы	Количество детей, получивших балл по соответствующему виду помогающего поведения			
	ИПП	ЭПП	АПП	АЭПП
10	9	0	9	8
9	3	2	1	4
8	3	1	0	2
7	1	0	0	3
6	0	1	1	0
5	0	0	3	2
4	0	2	6	3
3	1	1	0	0
2	4	7	0	2
1	2	6	4	0
0	1	4	0	0

Таблица 3. Результаты дисперсионного анализа различий в амплитуде мю-ритма ЭЭГ в ситуациях помогающего поведения относительно фоновой записи (фактор СИТУАЦИЯ) у детей 4–7 лет

Table 3. ANOVA results for the amplitude of the EEG mu rhythm in conditions of helping behavior relative to the baseline (factor СИТУАЦИЯ) in children 4–7 years old

Ситуации помогающего поведения (ПП)	СИТУАЦИЯ	ЛОКУС	СИТУАЦИЯ × ЛОКУС
	$F_{1, 20}; p$	$F_{8, 160}; p$	$F_{8, 160};$
ИПП	2.73; 0.11	4.35; <0.001	3.14; 0.003
ЭПП	3.77; 0.07	7.34; <0.001	1.77; 0.09
АПП	5.15; 0.03	5.4; <0.001	3.76; <0.001
АЭПП	3.5; 0.08	5.51; <0.001	4.52; <0.001

Примечание: ЛОКУС – 9 отведений.

Notes: factor ЛОКУС – 9 EEG electrodes.

могающего поведения относительно фона представлены в табл. 3.

Анализ изменений амплитуды индивидуального мю-ритма в задании на реализацию ИПП относительно фоновой ситуации с учетом отведения ЭЭГ показал значимое влияние фактора ЛОКУС и его взаимодействия с фактором СИТУАЦИЯ (см. табл. 3). Для оценки значимости различий в амплитуде мю-ритма между фоном и ситуацией в каждом из 9 локусов ЭЭГ рассчитывались априорные контрасты на основе F-статистики. Гистограммы величин амплитуды мю-ритма в ситуации ИПП по сравнению с фоновой ситуацией представлены на рис. 1. Выявлено значимое снижение амплитуды мю-ритма ЭЭГ в центральном сагиттальном отведении и париетальном отведении левого полушария (Cz: $p = 0.009$; P3: $p = 0.03$).

В задании на реализацию ЭПП дисперсионный анализ показал статистически значимое влияние только фактора ЛОКУС. Анализ различий в амплитуде индивидуального мю-ритма при выполнении задания на реализацию альтруистического помогающего поведения (АПП относительно ФОН) продемонстрировал значимое влияние факторов СИТУАЦИЯ и ЛОКУС, а также их взаимодействия (см. табл. 3). Зарегистрировано значимое снижение амплитуды индивидуального мю-ритма ЭЭГ в центральном отведении правого полушария и всех париетальных отведениях (C4: $p = 0.04$; P3: $p = 0.01$; Pz: $p = 0.008$; P4: $p = 0.01$) (см. рис. 1).

В задании на реализацию комплекса альтруистического и эмоционального помогающего поведения (АЭПП и ФОН) анализ изменений амплитуды индивидуального мю-

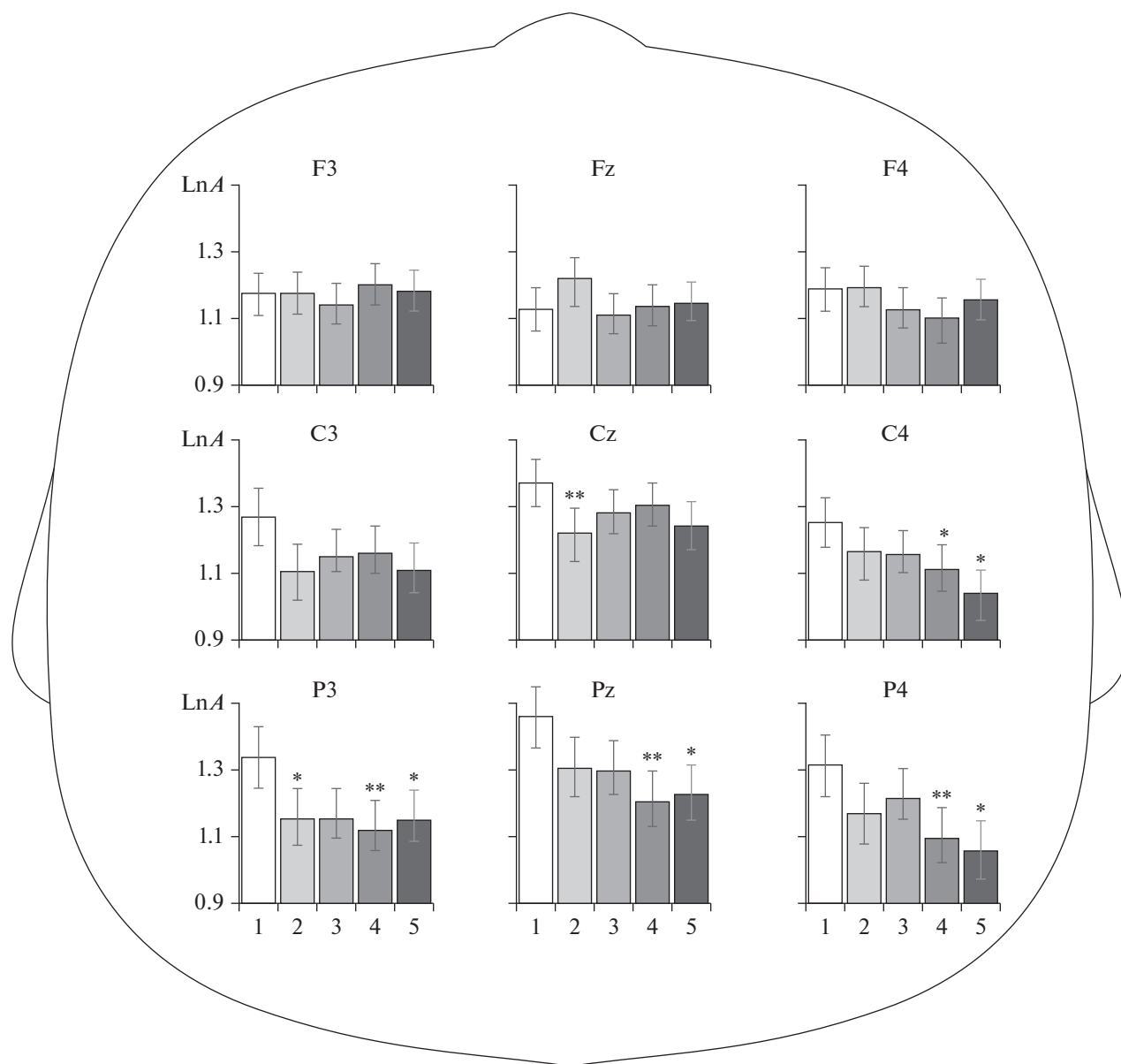


Рис. 1. Амплитуда (LnA) мю-ритма ЭЭГ в ситуациях помогающего поведения (относительно ситуации ФОН) у детей 4–7 лет. 1 – ФОН, 2 – ИПП, 3 – ЭПП, 4 – АПП, 5 – АЭПП. На графиках приведены средние значения \pm стандартная ошибка. Звездочками отмечены случаи статистически значимых изменений в амплитуде мю-ритма в ситуациях ПП, относительно фона, выявленные методом контрастов: * – $p < 0.05$, ** – $p \leq 0.01$.

Fig. 1. Amplitude (LnA) of the EEG mu rhythm in situations of helping behavior (relative to the baseline) in children 4–7 years old. 1 – Baseline, 2 – IHB, 3 – EHB, 4 – AHB, 5 – AEHB. The graphs show the mean values \pm standard error. Asterisk symbols mark the cases of significant changes in the EEG mu rhythm amplitude in situations of helping behavior, relative to the baseline, calculated as linear contrasts (* – $p < 0.05$).

ритма обнаружил значимое влияние фактора ЛОКУС и его взаимодействия с фактором СИТУАЦИЯ (см. табл. 3). Наблюдалась статистически значимая депрессия индивидуального мю-ритма ЭЭГ в центральном отве-

дении правого полушария и парietальных отведениях (C4: $p = 0.03$; P3: $p = 0.04$; Pz: $p = 0.03$; P4: $p = 0.04$) (см. рис. 1).

Результаты дисперсионного анализа различий в амплитуде бета-ритма ЭЭГ в ситуа-

Таблица 4. Результаты дисперсионного анализа различий в амплитуде сенсомоторного бета-ритма ЭЭГ в ситуациях помогающего поведения относительно фоновой записи (фактор СИТУАЦИЯ) у детей 4–7 лет
Table 4. ANOVA results for the amplitude of the sensorimotor beta rhythm in conditions of helping behavior relative to the baseline (factor СИТУАЦИЯ) in children 4–7 years old

Ситуации помогающего поведения (ПП)	СИТУАЦИЯ	ЛОКУС	СИТУАЦИЯ × ЛОКУС
	$F_{1, 20}; p$	$F_{8, 160}; p$	$F_{8, 160}; p$
ИПП	7.04; 0.02	3.56; 0.001	0.35; 0.95
ЭПП	0.24; 0.63	4.14; <0.001	0.88; 0.54
АПП	5.99; 0.02	3.31; 0.002	0.92; 0.5
АЭПП	0.94; 0.34	4.66; <0.001	0.31; 0.96

Примечание: ЛОКУС – 9 отведений.
 Notes: factor ЛОКУС – 9 EEG electrodes.

циях помогающего поведения относительно ситуации ФОН у детей 4–7 лет представлены в табл. 4.

При анализе изменений амплитуды сенсомоторного бета-ритма в задании на реализацию ИПП относительно фоновой ситуации обнаружено значимое влияние факторов СИТУАЦИЯ и ЛОКУС (см. табл. 4). У детей наблюдался статистически значимый рост амплитуды бета-ритма ЭЭГ в сагиттальных отведениях, а также париетальном отведении левого полушария ($Fz: p = 0.02$; $Cz: p = 0.04$; $Pz: p = 0.003$; $P3: p = 0.03$) (рис. 2).

В заданиях на реализацию ЭПП и АЭПП относительно фоновой ситуации дисперсионный анализ различий в амплитуде сенсомоторного бета-ритма ЭЭГ обнаружил статистически значимое влияние только фактора ЛОКУС. При выполнении задания на реализацию альтруистического помогающего поведения (АПП относительно ФОН) анализ изменения амплитуды сенсомоторного бета-ритма продемонстрировал значимое влияние факторов СИТУАЦИЯ и ЛОКУС (см. табл. 4). Наблюдалась значимая синхронизация амплитуды бета-ритма во фронтальном отведении левого полушария, сагиттальном фронтальном отведении, центральных отведениях левого и правого полушария, а также париетальном отведении левого полушария ($F3: p = 0.008$; $Fz: p = 0.04$; $C3: p = 0.01$; $C4: p = 0.03$; $P3: p = 0.02$) (см. рис. 2).

Связь между уровнем просоциального поведения и амплитудой СМР ЭЭГ. Результаты корреляционного анализа показали наличие статистически значимых связей между амплитудой сенсомоторного бета-ритма ЭЭГ и успешностью выполнения заданий на помогающее поведение в баллах. Так, у детей с

большей выраженностью АПП (т.е. такие дети быстрее делились печеньем с экспериментатором) наблюдался большой рост амплитуды бета-ритма в данной ситуации ($Cz: r = 0.66$; $p = 0.03$; $C3: r = 0.64$; $p = 0.04$; $C4: r = 0.65$; $p = 0.03$; $P4: r = 0.67$; $p = 0.02$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение просоциального поведения детей 4–7 лет в описанных выше экспериментальных ситуациях показало, что большинство из них оказывает инструментальную, эмоциональную и альтруистическую помощь. Наиболее высокие оценки получили участники исследования при реализации инструментального, а также комплексного альтруистического и эмоционального ПП. В случае ИПП, когда надо было подать упавший предмет, задание для детей дошкольного возраста было наиболее привычным. Этот вид поведения появляется в онтогенезе раньше остальных и не требует сложных когнитивных навыков для понимания целей и потребностей нуждающегося человека (Dunfield et al., 2011). В задании с плюшевым мишкой (ситуация АЭПП) дети активно помогали, по всей видимости, именно потому, что она являлась комплексной, и экспериментатор одновременно демонстрировала неудовлетворенную потребность в ресурсах (игрушке) и свое негативное аффективное состояние. По сравнению с остальными видами просоциального поведения выраженность ПП в ситуации с зажимом для бумаг оказалась значимо более низкой. Можно предложить следующее объяснение меньшей отзывчивости детей в ситуации ЭПП: клипборд недостаточно знаком детям и демонстрация того, что его зажим причиняет боль,

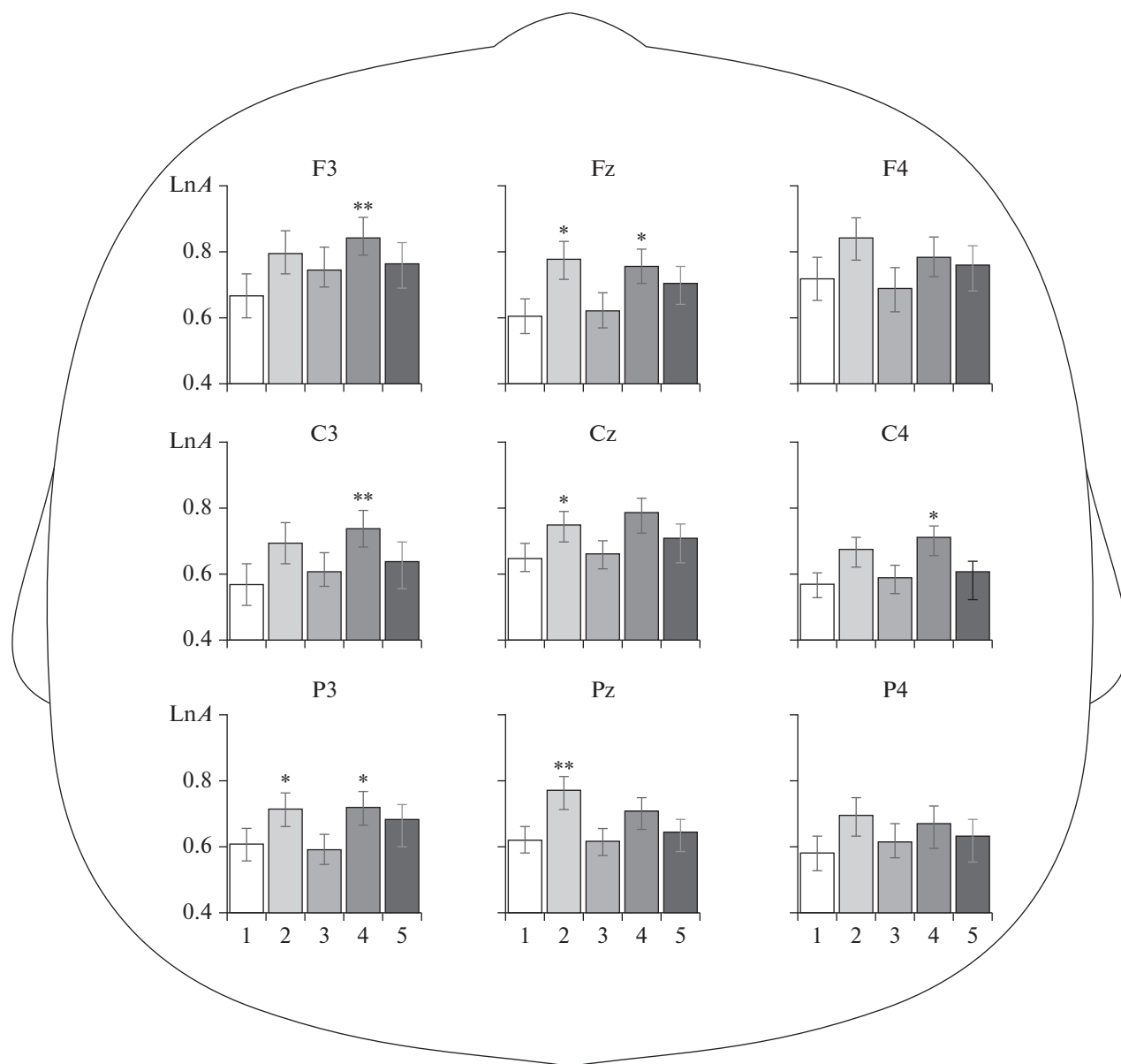


Рис. 2. Амплитуда (LnA) сенсомоторного бета-ритма ЭЭГ в ситуациях помогающего поведения (относительно ситуации ФОН) у детей 4–7 лет. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Fig. 2. Amplitude (LnA) of the EEG beta rhythm in situations of helping behavior (relative to the baseline) in children 4–7 years old. The rest of the notation is the same as in Fig. 1.

не выглядит, вероятно, в полной мере убедительной.

В результате дисперсионного анализа изменений амплитуд СМР ЭЭГ в ситуациях ПП обнаружено значимое изменение мю-ритма, по сравнению с фоном, во всех ситуациях, кроме задания на ЭПП (см. табл. 3). Метод априорных контрастов выявил снижение амплитуды мю-ритма при выполнении задания на ИПП в сагиттальном центральном отведении, а в ситуациях АПП и АЭПП – в централь-

ном отведении правого полушария и теменных отведениях (см. рис. 1). В предыдущих исследованиях десинхронизация мю-ритма в указанных регионах неокортекса обнаружена у детей раннего возраста при эмоциональном взаимодействии со своими матерями (Liao, 2015) и наблюдении за различными действиями других людей (Montirosso et al., 2019; Михайлова и др., 2020). В возрасте 3–5 лет такие реакции были наиболее выражены у тех детей, которые демонстрировали лучшие показатели при ре-

шении задач, оценивающих развитие т.н. модели психического (“*Theory of mind*”) (Bowman et al., 2017; Сергиенко и др., 2020). Кроме того, депрессия мю-ритма выявлена у взрослых испытуемых при восприятии эмоционально окрашенных движений (Лебедева и др., 2018; Siqi-Liu et al., 2018), ситуаций, которые ассоциируются с причинением боли другим людям (Arnett et al., 2019), при выполнении заданий на определение эмоций у людей, показанных в видеоклипах (Genzer et al., 2022), а также при попытках прикосновением облегчить боль близкого человека (Peled-Avron et al., 2018).

Как и другие авторы (Лебедева и др., 2018), мы не можем исключить того, что выявленная динамика ЭЭГ в использованных нами сложных экспериментальных ситуациях могла быть связана с падением амплитуды не только мю-, но и альфа-ритма ЭЭГ. Однако, как показывают специальные методы обработки данных, несмотря на то, что изменения мю-ритма в центральных отведениях и альфа-ритма в затылочной области коррелируют между собой, эти ритмы имеют отдельные источники активности (Debnath et al., 2019). Кроме того, против существенного вклада альфа-ритма в анализируемые здесь процессы свидетельствует процедура обработки ЭЭГ, в ходе которой предварительно определялся индивидуальный диапазон мю-ритма, как осцилляций, реактивных к движению ребенка. Снижение мощности мю-ритма в центральных и прилегающих к ним областях большинство авторов интерпретируют как активацию ЗСМ, лежащую в основе понимания целей действий и эмоций окружающих (Fox et al., 2016; Лебедева и др., 2018; Salo et al., 2019).

Исходя из результатов работ других научных коллективов и анализа динамики мю-ритма в процессе реализации детьми различных форм ПП в нашем исследовании, мы предполагаем, что просоциальные действия детей тесно связаны с активацией ЗСМ. Активация ЗСМ является также одним из факторов запуска эмпатических реакций (Vekkali et al., 2021), что увеличивает вероятность оказания помощи нуждающемуся в ней человеку. В нашем исследовании задания на АПП и АЭПП сопровождалось выраженным падением мю-ритма в теменных отведениях (больше справа) и в центральном регионе правого полушария. Преобладание подобных реакций в правом полушарии при наблюдении

за эмоционально окрашенными действиями выявлено ранее в других работах (Arnett et al., 2019; Genzer et al., 2022) и расценивалось как отражение более тесной связи данного полушария с процессами эмпатии. Исходя из этого, можно предположить, что экспериментальные ситуации с неравным угощением и поломанной игрушкой (задания на АПП и АЭПП) вызывали у детей активацию ЗСМ, тесно связанную с эмпатическими реакциями, и, как следствие, – выраженное просоциальное поведение. Вероятно, яркая эмоциональная окраска хорошо знакомых детям ситуаций усиливает реакции ЗСМ на наблюдаемые действия и важна для запуска ПП. Можно предположить, что отсутствие значимого подавления мю-ритма в задании на ЭПП отражает недостаточное понимание детьми ситуации с клипбордом и меньший эмоциональный отклик на изображение боли экспериментатором, что приводит к менее выраженному ПП в этом случае. Тот факт, что задание с падающим предметом, несмотря на быстрый запуск ИПП, сопровождалось лишь локальной депрессией мю-ритма (в отведении Cz), может быть связан с тем, что оно в значительной степени привычно для детей дошкольного возраста (что-то упало, надо поднять).

Дисперсионный анализ выявил достоверные различия в амплитуде сенсомоторного бета-ритма ЭЭГ в ситуациях ИПП и АПП относительно фоновой записи (см. табл. 4). В отличие от упомянутых выше исследований (Milston et al., 2013; Liao et al., 2015; Babiloni et al., 2016; Meyer et al., 2020), в которых при наблюдении за движениями у взрослых и детей была обнаружена десинхронизация бета-ритма, в нашем исследовании значимые изменения указанного ритма заключались в росте его амплитуды во фронтальных, центральных и париетальных регионах неокортекса (см. рис. 2). Можно предположить, что направленность динамики бета-ритма зависит от ситуации, в которой находится испытуемый, и характера заданий, которые ему приходится решать. Наблюдение за движениями в ситуациях, не вызывающих эмоционального напряжения и возбуждения, приводит к активации моторной коры и падению мощности бета-ритма. Наблюдение за действиями, окрашенными эмоционально и вызывающими сопереживание с другим человеком, ведет к росту мощности бета-ритма в обширных корковых регионах. Так, в одной из

работ (Woodruff et al., 2016) у одних и тех же испытуемых были продемонстрированы изменения мощности бета-ритма противоположной направленности. В условиях, когда участники исследования должны были оценить, что чувствует человек на фотографии, наблюдалась десинхронизация бета-ритма во фронтальных и центральных отведениях левого полушария. Если испытуемых спрашивали, какие чувства вызывают фотографии эмоциональных лиц у них самих, мощность данного ритма росла в более широких корковых регионах с преобладанием в правом полушарии. Авторы указанной работы выдвигают предположение, что синхронизация бета-ритма отражает переживание эмоций от первого лица, а подавление – процессы “зеркальной” обработки, подобные тем, которые отражаются в модуляции мю-ритма.

В настоящем исследовании экспериментальные ситуации, как уже отмечалось, имели выраженную аффективную окраску. Испытуемые, как это свойственно детям дошкольного возраста, активно в них включались. Целый ряд работ указывает на синхронизацию бета-ритма при интеграции разномодальной информации (Gao, 2021), восприятию зрительных стимулов, вызывающих повышенное внимание и возбуждение (Güntekin, Basar, 2014; Lee, 2018; Pratt et al., 2018). Нами были обнаружены статистически значимые корреляционные связи между амплитудой сенсомоторного бета-ритма ЭЭГ в разных отведениях и успешностью выполнения задания на АПП в баллах. Чем больше рос бета-ритм в ситуации “неравное угощение”, тем скорее дети оказывали помощь. Такую зависимость можно объяснить прежде всего большей эмоциональной включенностью в ситуацию детей с высокими показателями просоциального поведения. Кроме того, установлено, что бета-ритм у взрослых больше при принятии взвешенного решения в сложной ситуации (Gui, 2018). У здоровых детей младшего школьного возраста в случае большей синхронизации бета-ритма на ранних этапах восприятия императивных стимулов были лучшие результаты выполнения проб, требующих концентрации внимания (Vocharov, 2021). Также надо отметить, что осцилляции в диапазоне бета-ритма отражают торможение произвольных моторных реакций (Muralidharan, 2021), сочетание стабильного сенсомоторного или когнитивного состояния с эндогенной, контролируемой

сверху вниз обработкой информации (Engel, Fries, 2010), поддержание информации в рабочей памяти, на основе чего принимается решение о запуске конкретной двигательной реакции (Spitzer, Haegens, 2017). Таким образом, в ситуации, требующей альтруистического поведения, большая амплитуда бета-ритма отражала протекание в ЦНС когнитивных процессов, благоприятствующих быстрому принятию детьми решения об оказании требуемой помощи. Учитывая сочетание яркой эмоциональной окраски с относительной сложностью для дошкольников принятия решения при выполнении данного задания, правомерными можно считать предположения как о связи возрастания бета-активности с эмоциональной реакцией, так и о связи с повышенной когнитивной нагрузкой.

Результаты настоящего исследования могут быть полезны в системе учреждений дошкольного образования для разработки специальных занятий, направленных на становление у детей навыков помощи другим людям в различных ситуациях. При этом нужно учитывать, что подобные занятия прежде всего должны развивать способности детей к пониманию потребностей и эмоций окружающих, сопереживание им. Успешное вхождение ребенка в социальную среду, овладение позитивными социальными нормами, правилами и ценностями возможно лишь на основе формирования теплых и искренних отношений с другими людьми.

ВЫВОДЫ

1. При выполнении детьми дошкольного возраста заданий на инструментальное, альтруистическое, а также на комплексное альтруистическое и эмоциональное помогающее поведение в ряде центральных и теменных отведений выявлено достоверное снижение амплитуды мю-ритма ЭЭГ. На основании этого выдвигается предположение, что запуск просоциальных действий детей в указанных ситуациях тесно связан с активацией зеркальной системы мозга.

2. Статистически значимые изменения бета-ритма ЭЭГ заключались в росте его амплитуды во фронтальных, центральных и парietальных регионах неокортекса при выполнении заданий на инструментальное и альтруистическое помогающее поведение. Синхронизация бета-ритма в обширных корковых регионах может быть связана с наблю-

дением за действиями, окрашенными эмоционально и вызывающими сопереживание с другим человеком. Чем больше рос бета-ритм в ситуации альтруистического помогающего поведения, тем скорее дети оказывали помощь. Такую зависимость можно объяснить большей эмоциональной вовлеченностью и лучшей организацией когнитивных процессов у детей с высокими показателями просоциального поведения.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-28-00720, <https://rscf.ru/project/22-28-00720/> с использованием оборудования ЦКП “Экспериментальная физиология и биофизика” и НКЦ “Технологии здоровья и реабилитации”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ларионова Е.В., Гарах Ж.В., Зайцева Ю.С.* Мю-ритм в современных исследованиях: теоретические и методологические аспекты. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2022. 72 (1): 11–35.
- Лебедева Н.Н., Зуфман А.И., Мальцев В.Ю.* Система зеркальных нейронов мозга: ключ к обучению, формированию личности и пониманию чужого сознания. Успехи физиологических наук. 2017. 48 (4): 16–28.
- Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д., Карпычев В.В., Мальцев В.Ю.* Зеркальная система мозга при наблюдении, выполнении и представлении моторных задач – нейрофизиологическое отражение восприятия чужого сознания. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. 2: 204–215.
- Лебедева Н.Н., Буркитбаев С.Е., Каримова Е.Д.* Активация зеркальной системы мозга зависит от способа предъявления стимулов: непосредственно экспериментатором или как видеоролик. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. 70 (4): 460–472.
- Михайлова А.А., Орехова Л.С., Дягилева Ю.О., Мухтаримова Т.И., Павленко В.Б.* Реактивность мю-ритма ЭЭГ при наблюдении и выполнении действий у детей раннего возраста, имеющих разный уровень развития рецептивной речи. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. 70 (3): 422–432.
- Михайлова А.А., Орехова Л.С., Махин С.А., Павленко В.Б.* Реактивность сенсомоторных ритмов ЭЭГ при наблюдении за про- и антисоциальными действиями у детей в раннем возрасте. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2022. 72 (2): 217–226.
- Сергиенко Е.А., Уланова А.Ю., Лебедева Е.И.* Модель психического: Структура и динамика. М.: Институт психологии РАН, 2020. С. 503.
- Юдина Т.О., Котова Т.Н.* Развитие просоциального поведения у детей раннего возраста. Шаги/Steps. 2015. 1 (1): 108–121.
- Arnett K., Roach A., Elzy M., Jelsone-Swain L.* Childhood emotional invalidation and right hemispheric mu suppression during a pain empathy task: An EEG study. Soc Neurosci. 2019. 14 (2): 236–250.
- Babiloni C., Del Percio C., Vecchio F., Sebastiano F., Di Gennaro G., Quarato P.P., Morace R., Pavone L., Soricelli A., Noce G., Esposito V., Rossini P.M., Gallesse V., Mirabella G.* Alpha, beta and gamma electrocorticographic rhythms in somatosensory, motor, prefrontal and prefrontal cortical areas differ in movement execution and observation in humans. Clin Neurophysiol. 2016. 127 (1): 641–654.
- Bekkali S., Youssef G.J., Donaldson P.H., Albein-Urios N., Hyde C., Enticott P.G.* Is the putative mirror neuron system associated with empathy? A systematic review and meta-analysis. Neuropsychol. Rev. 2021. 31 (1): 14–57.
- Bocharov A.V., Savostyanov A.N., Slobodskaya H.R., Tamozhnikov S.S., Levin E.A., Saprigyn A.E., Proshina E.A., Astakhova T.N., Merkulova E.A., Knyazev G.G.* Associations of hyperactivity and inattention scores with theta and beta oscillatory dynamics of EEG in Stop-Signal task in healthy children 7–10 years old. Biology (Basel). 2021. 10 (10): 946.
- Bowman L.C., Thorpe S.G., Cannon E.N., Fox N.A.* Action mechanisms for social cognition: behavioral and neural correlates of developing Theory of Mind. Dev Sci. 2017. 20(5). <https://doi.org/10.1111/desc.12447>
- Debnath R., Salo V.C., Buzzell G.A., Yoo K.H., Fox N.A.* Mu rhythm desynchronization is specific to action execution and observation: Evidence from time-frequency and connectivity analysis. Neuroimage. 2019. 184: 496–507.
- Decety J., Holvoet C.* The emergence of empathy: A developmental neuroscience perspective. Dev. Rev. 2021. 62: 100999.
- Decety J., Meidenbauer K.L., Cowell J.M.* The development of cognitive empathy and concern in preschool children: A behavioral neuroscience investigation. Dev. Sci. 2018. 21 (3): e12570.
- Dunfield K., Kuhlmeier V.A., O’Connell L., Kelley E.* Examining the Diversity of Prosocial Behavior: Helping, Sharing, and Comforting in Infancy. Infancy. 2011. 16 (3): 227–247.
- Dunfield K.A., Best L.J., Kelley E.A., Kuhlmeier V.A.* Motivating moral behavior: helping, sharing, and comforting in young children with Autism Spectrum Disorder. Front. Psychol. 2019. 10: 25.
- Engel A.K., Fries P.* Beta-band oscillations – signalling the status quo? Curr Opin Neurobiol. 2010. 20 (2): 156–165.
- Fox N.A., Bakermans-Kranenburg M.J., Yoo K.H., Bowman L.C., Cannon E.N., Vanderwert R.E., Ferrari P.F., van IJzendoorn M.H.* Assessing human

- mirror activity with EEG mu rhythm: A meta-analysis. *Psychol. Bull.* 2016. 142 (3): 291–313.
- Gao C., Xie W., Green J.J., Wedell D.H., Jia X., Guo C., Shinkareva S.V. Evoked and induced power oscillations linked to audiovisual integration of affect. *Biol Psychol.* 2021. 158: 108006.
- Genzer S., Ong D.C., Zaki J., Perry A. Mu rhythm suppression over sensorimotor regions is associated with greater empathic accuracy. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2022. 17 (9): 788–801.
- Gui D.Y., Yu T., Hu Z., Yan J., Li X. Dissociable functional activities of cortical theta and beta oscillations in the lateral prefrontal cortex during intertemporal choice. *Sci. Rep.* 2018. 8 (1): 11233.
- Güntekin B., Başar E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia.* 2014. 58: 33–51.
- Kärtner J., Schuhmacher N., Collard J. Socio-cognitive influences on the domain-specificity of prosocial behavior in the second year. *Infant. Behav. Dev.* 2014. 7 (4): 665–675.
- Kochukhova O., Dyagileva Yu., Mikhailova A., Orekhova L., Makhin S., Pavlenko V. Better language – faster helper: the relation between spontaneous instrumental helping action and language ability in family-reared and institutionalized toddlers. *Psychol Russia: State of the Art.* 2021. 14 (4): 79–94.
- Köster M., Kärtner J. Why do infants help? A simple action reveals a complex phenomenon. *Developmental Rev.* 2019. 51: 175–187.
- Lee S., Lee T., Yang T., Seomoon E., Yoon C., Kim S.-P. Neural correlates of anxiety induced by environmental events during driving. *TENCON 2018 – 2018 IEEE Region 10 Conference.* 2018. 0446–0450.
- Liao Y., Acar Z.A., Makeig S., Deak G. EEG imaging of toddlers during dyadic turn-taking: Mu-rhythm modulation while producing or observing social actions. *Neuroimage.* 2015. 112: 52–60.
- Marshall P.J., Young T., Meltzoff A.N. Neural correlates of action observation and execution in 14-month-old infants: An event-related EEG desynchronization study. *Developmental Science.* 2011. 14 (3): 474–480.
- Meyer M., Endedijk H.M., Hunnius S. Intention to imitate: Top-down effects on 4-year-olds' neural processing of others' actions. *Dev. Cogn. Neurosci.* 2020. 45: 100851.
- Milston S., Vanman E., Cunnington R. Cognitive empathy and motor activity during observed actions. *Neuropsychologia.* 2013. 51: 1103–1108.
- Montirosso R., Piazza C., Giusti L., Provenzi L., Ferrari P.F., Reni G., Borgatti R. Exploring the EEG mu rhythm associated with observation and execution of a goal-directed action in 14-month-old preterm infants. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 8975.
- Muralidharan V., Aron A.R. Behavioral induction of a high beta state in sensorimotor cortex leads to movement slowing. *J. Cogn. Neurosci.* 2021. 33 (7): 1311–1328.
- Orekhova L.S., Makhin S.A., Mikhailova A.A., Pavlenko V.B. EEG patterns in early childhood differ between children prone to reward “Bad” or “Good” actors. *Psychol Russia: State of the Art.* 2020. 13 (2): 84–95.
- Paulus M., Kühn-Popp N., Licata M., Sodian B., Meinhardt J. Neural correlates of prosocial behavior in infancy: different neurophysiological mechanisms support the emergence of helping and comforting. *Neuroimage.* 2013. 66: 522–530.
- Paulus M. The multidimensional nature of early prosocial behavior: a motivational perspective. *Curr. Opin Psychol.* 2018. 20: 111–116.
- Peled-Avron L., Goldstein P., Yellinek S., Weissman-Fogel I., Shamay-Tsoory S.G. Empathy during consoling touch is modulated by mu-rhythm: An EEG study. *Neuropsychologia.* 2018. 116 (Pt A): 68–74.
- Pineda J.A. The functional significance of mu rhythms: translating “seeing” and “hearing” into “doing”. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005. 50 (1): 57–68.
- Pratt M., Goldstein A., Feldman R. Child brain exhibits a multi-rhythmic response to attachment cues. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2018. 13 (9): 957–966.
- Raymaekers R., Wiersema J.R., Roeyers H. EEG study of the mirror neuron system in children with high functioning autism. *Brain Res.* 2009. 1304: 113–121.
- Salo V.C., Ferrari P.F., Fox N.A. The role of the motor system in action understanding and communication: Evidence from human infants and non-human primates. *Dev. Psychobiol.* 2019. 61 (3): 390–401.
- Simon S., Mukamel R. Power modulation of electroencephalogram mu and beta frequency depends on perceived level of observed actions. *Brain Behav.* 2016. 6 (8): e00494.
- Siqi-Liu A., Harris A.M., Atkinson A.P., Reed C.L. Dissociable processing of emotional and neutral body movements revealed by μ -alpha and beta rhythms. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2018. 13 (12): 1269–1279.
- Spitzer B., Haegens S. Beyond the Status Quo: A Role for Beta Oscillations in Endogenous Content (Re) Activation. *eNeuro.* 2017 4 (4): ENEURO.0170-17.
- Svetlova M., Nichols S.R., Brownell C.A. Toddlers' prosocial behavior: from instrumental to empathic to altruistic helping. *Child Dev.* 2010. 81 (6): 1814–1827.
- Tomasello M. The adaptive origins of uniquely human sociality. *Philos. Trans R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2020. 375 (1803): 20190493.
- Warneken F., Tomasello M. Altruistic helping in human infants and young chimpanzees. *Science.* 2006. 311 (5765): 1301–1303.
- Woodruff C.C., Barbera D., Von Oepen R. Task-related dissociation of EEG β enhancement and suppression. *Int. J. Psychophysiol.* 2016. 99: 18–23.

REACTIVITY OF THE EEG SENSORIMOTOR RHYTHMS IN CHILDREN 4–7 YEARS OLD IN SITUATIONS OF HELPING BEHAVIOR

A. I. Kaida^a, A. A. Mikhailova^a, A. A. Portugalskaya^a, and V. B. Pavlenko^{a, #}

^a*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia*

[#]*e-mail: vpav55@gmail.com*

We studied the reactivity features of the EEG mu rhythm amplitude in the individually determined frequency range, as well as the beta rhythm in the central, frontal and parietal EEG leads in children while performing tasks for instrumental, emotional and altruistic helping behavior. The study engaged 24 children aged 4 to 7 years. ANOVA showed a significant decrease of the mu rhythm amplitude in the central and parietal regions, which is supposed to be associated with the activation of the mirror system of the brain. When performing tasks for instrumental and altruistic helping behavior, there was an increase in the amplitude of the beta rhythm in the frontal, central, and parietal regions, which may be associated with children observing actions that are emotionally charged and cause empathy with a person in need of help. The more the beta rhythm increased, the sooner the children provided help, which can be explained by a greater degree of emotional involvement and activation of cognitive processes in children with high performance of prosocial behavior.

Keywords: children, prosocial behavior, helping behavior, EEG mu-rhythm, mirror neurons

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.2+575.113

ФОНОВАЯ ЭЭГ-АКТИВНОСТЬ ОПОСРЕДУЕТ АССОЦИИИ
МЕЖДУ BDNF-VAL66MET-ПОЛИМОРФИЗМОМ
И ПАМЯТЬЮ ПРИ СТАРЕНИИ

© 2023 г. Н. В. Вольф^{1, 2, *}, Е. Ю. Приводнова^{1, 2}

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

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: volfnv@neuronm.ru

Поступила в редакцию 08.11.2022 г.

После доработки 24.12.2022 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

Значительная гетерогенность когнитивного старения объясняется влиянием как генетических, так и средовых факторов. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротропный фактор, вовлеченный в процессы пластичности зрелого мозга. Val66Met-полиморфизм является функциональным полиморфизмом гена BDNF, что обуславливает его ассоциации с архитектурой и функциями мозга и эффективностью когнитивных функций. Задачей настоящего исследования было выявить связанные со старением особенности взаимосвязей между Val66Met-полиморфизмом и эффективностью процессов вербальной памяти, определяемой в дихотическом тесте, а также с фоновой осцилляторной активностью мозга, регистрируемой при закрытых глазах в 52 ЭЭГ-отведениях. В исследовании участвовали 235 праворуких европеоидов молодого (МВ, средний возраст 21.65 лет, SD = 3.18) и 141 старшего возраста (СВ, средний возраст 64.37 лет, SD = 6.04). Ассоциированные с BDNF-Val66Met-полиморфизмом различия в показателях памяти и паттернах ЭЭГ-активности выявлены только у лиц СВ. При дихотическом тестировании испытуемые СВ с генотипом Val/Val воспроизводили меньше слов с правого уха по сравнению с носителями Met-аллеля. При анализе ЭЭГ различия между генотипами обнаружены в фокальных показателях асимметрии мощности дельта-, тета-, бета1- и бета2-ритмов и были обусловлены большей мощностью ритмов в центрально-темпоральных отделах правого по сравнению с левым полушарием у Val/Val при обратном соотношении у носителей Met-аллеля. Для бета2-ритма аналогичные различия в асимметрии были характерны также для парietально-окципитальных областей полушарий. Обнаружено, что показатели центрально-темпоральной асимметрии являются медиаторами в ассоциации между полиморфизмом гена BDNF и эффективностью памяти. Полученные данные впервые показывают возрастные различия в эффектах Val66Met-полиморфизма BDNF в отношении эффективности вербальной памяти и мощности ЭЭГ и указывают на возможные взаимосвязи между этими ассоциированными с генотипом параметрами.

Ключевые слова: BDNF, Val66Met-полиморфизм, вербальная память, дихотический тест, фоновая ЭЭГ, старение

DOI: 10.31857/S0044467723030139, EDN: TTRRJK

При прогрессивном увеличении продолжительности жизни и сроков трудовой деятельности сохранение интеллектуальных способностей в пожилом возрасте является фактором, влияющим на благополучие общества. Анализ когнитивного старения показывает значительную гетерогенность этого процесса (Nyberg et al., 2020), что объясняется

влиянием как генетических, так и средовых факторов (Li et al., 2020).

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) является нейротропным фактором, вовлеченным в процессы пластичности мозга. Наряду с ролью в процессах развития нервной системы, BDNF также регулирует выживание нейронов, плотность нейронных шипиков,

структуру и функции синапсов и нейронных сетей во взрослой жизни, таким образом, сильно влияя на когнитивные процессы (Kowiaoski et al., 2018). Наиболее широко изученным полиморфизмом в гене BDNF является однонуклеотидный (SNP) G196A-полиморфизм (rs6265). Полиморфизм G196A обусловлен заменой аминокислоты валин на метионин в положении кодона 66 (Val66Met). При этом происходит снижение зависимой от активности секреции BDNF (Colucci-D'Amato et al., 2020).

Показано, что когнитивное старение сопровождается уменьшением объема гиппокампа и ухудшением памяти (Mercado et al., 2017). Выявление высокой экспрессии BDNF в гиппокампе, коре, базальных отделах переднего мозга и его роли в регуляции связанных с памятью процессов долговременной потенциации в гиппокампе (De Vincenti et al., 2019) привело к исследованию ассоциаций между BDNF-Val66Met-полиморфизмом и изменениями памяти при старении. Тем не менее нейронные механизмы, опосредующие взаимосвязь этих факторов, остаются неизвестными.

Показано, что генетические особенности находят отражение в характеристиках мозговых функций, определяемых на основе показателей фоновой ЭЭГ. Характеристики ЭЭГ являются высоко наследуемыми (Smit et al., 2005) и стабильными во времени. Также установлено, что изменения электрофизиологических показателей работы мозга являются более чувствительным маркером нейродегенеративных процессов, чем психометрические тесты, фиксирующие поведенческую эффективность (Rochart et al., 2020). Соответственно, эффекты Val66Met-полиморфизма BDNF на возрастные изменения осцилляторной активности, определяемые по характеристикам фоновой ЭЭГ, также могут быть более выраженными, чем в отношении поведенческих функций. Исследование этих эффектов приближает к пониманию нейрофизиологических механизмов ассоциации полиморфизма BDNF с показателями ментального здоровья, в частности памяти, в пожилом возрасте.

Задачей настоящего исследования было выявление ассоциаций между генотипами полиморфизма BDNF и эффективностью вербальной памяти, а также характеристиками электрической активности мозга и определение того, опосредуют ли выявленные

особенности мозговой активности ассоциированные с генотипом возрастные изменения памяти. Основываясь на результатах наших предыдущих исследований, показавших, что генетические различия в паттернах мозговой активности и поведенческих фенотипах в наибольшей степени проявляются на фоне обусловленного старением снижения когнитивных резервов (Volf et al., 2016; Belousova et al., 2018; Вольф и др., 2019; Вольф, Приводнова, 2022), мы предполагали более вероятное выявление связанных с генотипом Val66Met-полиморфизма BDNF различий в группе пожилых испытуемых.

МЕТОДИКА

Испытуемые. В исследовании приняли участие 235 испытуемых-правшей, европеоидов молодого (МВ, 18–35 лет, средний возраст 21.65, SD = 3.1; 95 мужчин) и 141 – старшего возраста (СВ, 51–80 лет, средней возраст 64.37, SD = 6.04; 70 мужчин). Выборку составили студенты, аспиранты, технический, административный и научный персонал Новосибирского государственного университета и научно-исследовательских институтов Сибирского отделения Российской академии наук. Все испытуемые на момент исследования учились или работали полный рабочий день. Критериями исключения были психические, неврологические и серьезные соматические заболевания (рак, болезни сердца и диабет), черепно-мозговая травма в анамнезе, злоупотребление алкоголем или наркотиками, текущее лечение психотропными препаратами. Исследование было одобрено Этическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины и соответствовало принципам Хельсинкской декларации.

Исследование кратковременной памяти в процедуре дихотического тестирования. В процессе исследования с помощью компьютеризированного дихотического теста через головные телефоны испытуемым были предъявлены 7 списков, состоящих из 10 пар синхронно предъявляемых конкретных односложных или двусложных существительных. Существительные в парах были подобраны по частотному словарю, чтобы избежать предъявления в одной паре слов, различающихся по встречаемости в языке. Интервалы между парами слов в списке составляли 1 с, а между списками – 1 мин. Каждому списку предшествовала бинауральная

команда “внимание”. После предъявления списка следовала команда “пишите”, после которой испытуемые письменно воспроизводили в произвольном порядке все запомненные слова. Воспроизведение заканчивалось по команде “конец воспроизведения”, предшествующей команде “внимание” перед предъявлением следующего списка. Испытуемые получали инструкцию не прислушиваться только к одному уху, а попытаться запомнить как можно больше слов с обоих ушей. Более подробно детали методики и результаты ее использования приведены ранее (Вольф, 2000). Для анализа использовали показатели количества воспроизведенных слов с правого и левого уха отдельно.

Регистрация и обработка ЭЭГ. Во время регистрации ЭЭГ испытуемые сидели в звукоизолированной комнате. Их просили свести к минимуму движения и моргание. Анализировали ЭЭГ, зарегистрированную в покое в течение 3 мин при закрытых глазах. Регистрацию ЭЭГ в 52 отведениях согласно модифицированной системе 10–20 (American Electroencephalographic Society, 1991) выполняли с помощью комплекса “Neuroscan 4.4” с коэффициентом усиления 250, полосой пропускания 0–70 Гц и частотой дискретизации 1000 Гц. Фронтально-центральный электрод использовался в качестве заземления, а объединенный ушной электрод в качестве референтного. Сопротивление электродов было ниже 5 кОм. Одновременно регистрировали горизонтальную и вертикальную электроокулограмму, запись которой использовали при удалении глазодвигательных артефактов. Оставшиеся артефакты удаляли с помощью метода независимых компонент в пакете EEGLAB (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>).

Учитывая связанное со старением смещение альфа-активности в область низких частот, границы частотных диапазонов были определены на основе индивидуальной частоты пика альфа-ритма (ИЧПА): (дельта: от 1 до ИЧПА-6); (тета: от ИЧПА-6 до ИЧПА-4); (альфа1: от ИЧПА-4 до ИЧПА-2); (альфа2: от ИЧПА-2 до ИЧПА); (альфа3: от ИЧПА до ИЧПА + 2); (бета1: от ИЧПА + 2 до 20 Гц); (бета2: от 20 до 30 Гц) и (гамма: от 30 до 45 Гц).

Для определения спектральной плотности ЭЭГ использовали быстрое преобразование Фурье. Данные отдельных электродов были сгруппированы в соответствии с их анатомическим расположением в 8 областях: фронтальная левая (Fp1, AF3, F7, F5, F3, F1),

фронтальная правая (Fp2, AF4, F8, F6, F4, F2), центральная левая (FC3, FC1, C3, C1, CP3, CP1), центральная правая (FC4, FC2, C4, C2, CP4, CP2), центрально-темпоральная левая (FT7, FC5, T7, C5, TP7, CP5), центрально-темпоральная правая (FT8, FC6, T8, C6, TP8, CP6), теменно-затылочная левая (P7, P5, P3, P1, PO7, PO5, PO3, O1) и теменно-затылочная правая (P8, P6, P4, P2, PO8, PO6, PO4, O2). Для каждой из этих областей были рассчитаны средние значения спектральной плотности мощности. Переменные ЭЭГ были логарифмически преобразованы, чтобы нормализовать распределение данных (Gasser et al., 1982; Knott et al., 2001; Yuvaraj et al., 2014).

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

Статистический анализ. Обработку экспериментальных данных производили с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) на базе STATISTICA 8. При анализе поведенческих данных внутригрупповым фактором была ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (воспроизведение слов, адресованных соответственно правому или левому полушарию), межгрупповыми – ГЕНОТИП (Val/Val и Met-носители), ПОЛ (мужчины, женщины) и ВОЗРАСТ (MB, CB).

ANOVA ЭЭГ проводился для каждого частотного диапазона. Внутригрупповыми факторами были ОБЛАСТЬ (фронтальная,

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

Праймеры	Последовательность	$T_{пл}$, °C
P1 (прямой)	5'-cctacagttccaccaggtgagaagagtg-3'	68
P2 (обратный)	5'-tcatggacatgtttgcagcatctaggta-3'	68
P3 (G аллель-специфичный)	5'-ctggctctcatccaacagctcttataac-3'	67
P4 (A аллель-специфичный)	5'-atcattggctgacactttcgaaccca-3'	70

Тпл – температура плавления, буквы, выделенные жирным курсивом, указывают на 3' конец аллель-специфичных праймеров.

Note: Tpl – melting temperature, bold letters indicate 3' end of allele-specific primers.

центральная, центрально-темпоральная, темменно-затылочная) и ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (левое и правое полушария). Межгрупповые факторы включали ГЕНОТИП, ПОЛ и ВОЗРАСТ. Последующий анализ значимых взаимодействий проводили с помощью плановых сравнений и критерия Фишера. Тест хи-квадрат использовали для определения соответствия распределения генотипов соотношению Харди–Вайнберга.

Исследование опосредования связей между генотипом и поведенческими индикаторами через работу мозга проведено с использованием медиационного анализа, который все чаще применяется в психобиологии для определения содержательных механизмов ассоциаций (например, Gatt et al., 2009). Чтобы избежать ограничений традиционного подхода к оценке медиации (подробный анализ ограничений изложен, например, в Hayes, 2009), мы применили статистический подход непосредственного тестирования эффекта медиации (Hayes, 2018) с помощью программного приложения PROCESS 3.5, базирующегося на синтаксисе SPSS. С помощью уравнений регрессии оценивается сила связей между предшествующей переменной и медиатором (коэффициент а) и сила связей между медиатором и результирующей переменной (коэффициент b) при статистическом контроле предшествующей переменной. Их произведение (ab) обозначает непрямой эффект предшествующей переменной на зависимую переменную через медиатор. Статистический вывод относительно непрямого эффекта (ab) рассчитывается с помощью доверительного интервала, полученного с использованием процесса бутстрапирования (использовано 10000 рандомизаций). Если доверительный интервал не включает в себя ноль, то непрямой эффект считается значимым. Для контроля множе-

ственных сравнений при тестировании ряда моделей медиации применяли алгоритм FDR (False discovery rate) коррекции доверительных интервалов (Benjamini, Hochberg, 1995).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распределение Val/Val-, Val/Met-, Met/Met-генотипов не отличалось от соотношения Харди–Вайнберга, как для всех испытуемых ($N = 376$, $\chi^2 = 1.34$, $p = 0.84$), так и в МВ- ($N = 235$, $\chi^2 = 0.39$, $p = 0.83$) и СВ-группах ($N = 141$, $\chi^2 = 1.17$, $p = 0.84$). Демографические характеристики испытуемых представлены в табл. 2. Представители различных групп не отличались по возрасту и уровню образования. Учитывая редкую встречаемость генотипа Met/Met ($N = 4$; 1.7% в группе МВ и $N = 3$; 2.1% в СВ), он был объединен в одну группу с гетерозиготами Val/Met ($N = 67$; 28.5% в группе МВ и $N = 42$; 29.8% в СВ), которая была названа “Met-носители”.

Данные дихотического тестирования. Поскольку задачей данного исследования было выявление эффектов, связанных с полиморфизмом Val66Met в гене BDNF, здесь и далее мы рассматриваем только эффекты, связанные с генотипом или его взаимодействиями с другими факторами.

Для фактора ГЕНОТИП обнаружено только одно значимое взаимодействие ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ \times ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП ($F(1, 336) = 4.531$, $p = 0.034$). Дальнейший анализ выявленного взаимодействия методом плановых сравнений показал, что оно обусловлено отсутствием ассоциированных с Val66Met-полиморфизмом различий в группе МВ, в отличие от СВ, в которой испытуемые с генотипом Val/Val воспроизводили меньше слов, чем носители Met-аллеля ($F(1, 336) = 5.470$, $p = 0.020$). Также воспроизведение с

Таблица 2. Демографические характеристики в группах с разными генотипами BDNF
Table 2. Demographic data in groups with different genotypes of the BDNF gene

Показатели	Val/Val-гомозиготы		Met-носители	
	молодые (м/ж) 66/97	пожилые (м/ж) 48/49	молодые (м/ж) 29/43	пожилые (м/ж) 22/22
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)
Возраст, годы	21.63 (2.92)	64.69 (6.16)	21.69 (3.71)	63.70 (6.00)
Годы обучения	14.14 (0.71)	13.62 (2.04)	14.01 (0.89)	14.22 (1.52)

правого уха отличалось у MB и CB с Val/Val-генотипом ($F(1, 336) = 13.007, p = 0.0003$, рис. 1).

ЭЭГ-данные. ANOVA мощности биоэлектрических потенциалов дельта-частотного диапазона выявил взаимодействие факторов ОБЛАСТЬ \times ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ \times ГЕНОТИП ($F(3, 1104) = 3.333, p = 0.019$), а также ОБЛАСТЬ \times ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ \times ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП ($F(3, 1104) = 5.951, p = 0.0005$). Поскольку факторы, включенные в первое взаимодействие, входили во взаимодействие более высокого порядка, мы проводили анализ только второго взаимодействия. Выявлено, что эффект BDNF-Val66Met-полиморфизма присутствует только у испытуемых СВ за счет противоположных значений межполушарной асимметрии мощности ритма (мощность в левом полушарии - мощность в правом) в центрально-темпоральных отделах: мощность в правом полушарии больше,

чем в левом, у Val/Val, и наоборот – у носителей Met-аллеля ($F(1, 368) = 7.648, p = 0.006$, рис. 2).

Для тета-частотного диапазона значимыми были взаимодействия ОБЛАСТЬ \times ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП ($F(3, 1104) = 2.875, p = 0.035$), ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ \times ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП ($F(1, 368) = 4.698, p = 0.031$), которые входили во взаимодействие ОБЛАСТЬ \times ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ \times ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП ($F(3, 1104) = 3.724, p = 0.011$). При анализе последнего взаимодействия различия между генотипами обнаружены только в группе СВ. Как и для дельта-ритма, они были обусловлены правосторонней асимметрией ритма у Val/Val и левосторонней – у носителей Met-аллеля в центрально-темпоральных областях полушарий ($F(1, 368) = 5.855, p = 0.016$).

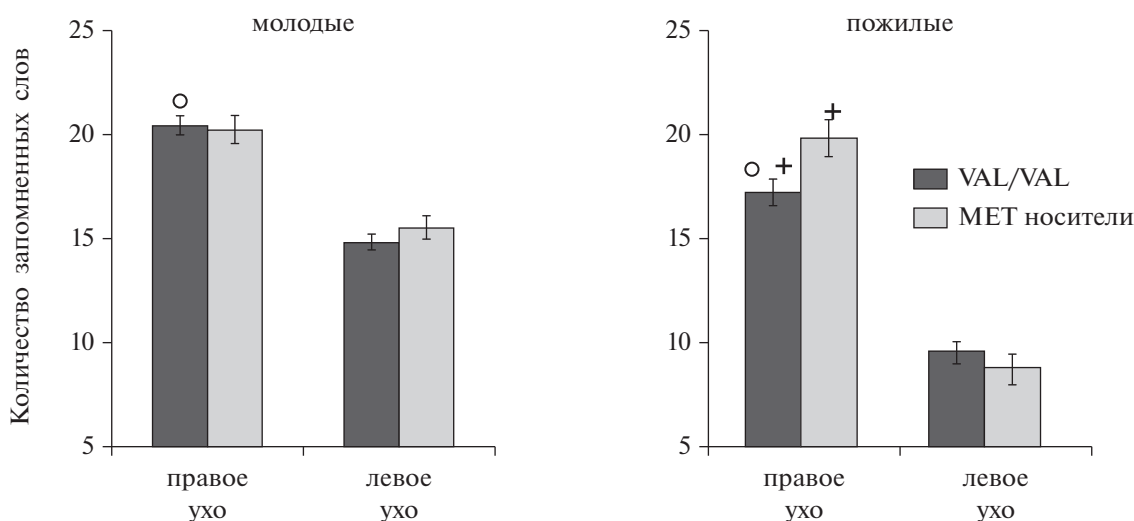


Рис. 1. Различия в запоминании дихотически предъявленных в правое ухо слов между Val/Val- и Met-носителями в группе испытуемых старшего возраста.

Fig. 1. Differences in the e memorization of dichotically presented to the right ear words between Val/Val and Met carriers in the group of older adults.

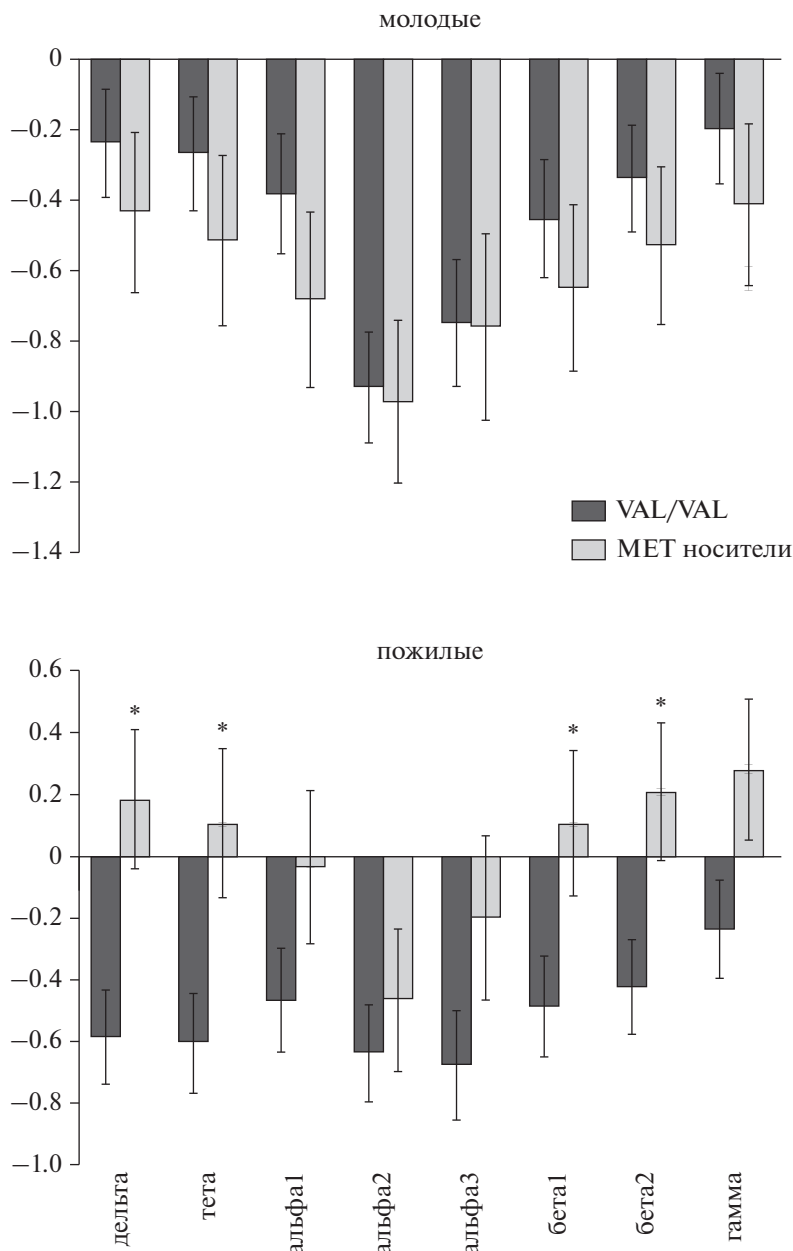


Рис. 2. Различия в асимметрии (мощность левого – мощность правого полушария) мощности дельта-, тета- и бета-ритмов в центрально-темпоральных областях полушарий между Val/Val и носителями Met-аллеля в группе пожилых испытуемых при отсутствии генетических различий у молодых.

Fig. 2. Difference in the power asymmetry of delta, theta and beta rhythms in the central-temporal regions of the hemispheres between Val/Val and carriers of the Met allele in the group of elderly subjects in the absence of genetic differences in young people.

При анализе мощности альфа1-ритма выявлено значимое взаимодействие ОБЛАСТЬ × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ × ВОЗРАСТ × ГЕНОТИП ($F(3, 1104) = 3.118, p = 0.025$). Однако различий между носителями разных генотипов не обнаружено ни в СВ-, ни в МВ-группах. Различия выявлены между СВ- и МВ-

носителями Met-аллеля для показателя латеральной асимметрии в центрально-темпоральных областях ($p < 0.05$): правосторонняя асимметрия была выражена у МВ и отсутствовала у СВ.

Для ритмов альфа2- и альфа3-диапазонов не выявлено эффектов, связанных с геноти-

Таблица 3. Непрямой эффект Val66Met-полиморфизма гена BDNF на запоминание слов
Table 3. Indirect effect of Val66Met BDNF gene polymorphism on words recall

Ритм ЭЭГ (медиатор)	Непрямой эффект		Доверительный интервал	
	ab	SE	нижняя граница	верхняя граница
Дельта	0.624	0.353	0.071	1.417
Тета	0.614	0.388	0.014	1.594
Бета1	0.729	0.391	0.038	1.792
Бета2	0.792	0.391	0.016	2.022

Примечание: ab – величина непрямого эффекта, рассчитанного на основе нестандартизированных регрессионных коэффициентов. Статистический вывод о значимости не прямых эффектов сделан на основе бутстраповского доверительного интервала, скорректированного по алгоритму FDR-коррекции. Значимые эффекты выделены жирным шрифтом.

Note: ab – size of indirect effect based on unstandardized regression coefficients. Statistical inference on the significance of indirect effects is made based on bootstrap confidence interval adjusted by FDR correction algorithm. Significant effects are in bold.

пом или его взаимодействиями с другими факторами.

Для бета1-ритма обнаружено значимое взаимодействие ОБЛАСТЬ × ВОЗРАСТ × ГЕНОТИП ($F(3, 1104) = 2.875, p = 0.035$), которое входило в следующее достоверное взаимодействие ОБЛАСТЬ × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ × ВОЗРАСТ × ГЕНОТИП ($F(3, 1104) = 3.614, p = 0.0129$). Его анализ показал, что в только в группе СВ асимметрия ритма в центрально-темпоральных областях полушарий у Val/Val была правосторонней, а у носителей Met-аллеля – левосторонней. Достоверность латеральных различий ($F(1, 368) = 4.579, p = 0.033$).

Для бета2-диапазона выявлены следующие эффекты: ПОЛ × ГЕНОТИП ($F(1, 368) = 4.024, p = 0.046$), ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ × ВОЗРАСТ × ГЕНОТИП ($F(1, 368) = 5.337, p = 0.021$), ОБЛАСТЬ × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ × ВОЗРАСТ × ГЕНОТИП ($F(3, 1104) = 4.518, p = 0.004$). Взаимодействие, включающее ПОЛ, обусловлено тем, что у мужчин мощность ритма у носителей генотипа Val/Val меньше, чем у носителей Met-аллеля, при обратном соотношении у женщин. Анализ взаимодействия ОБЛАСТЬ × ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ × ВОЗРАСТ × ГЕНОТИП показал, что связанные с BDNF-Val66Met-полиморфизмом различия у испытуемых СВ обусловлены различиями асимметрии ритма в центрально-темпоральных ($F(1, 368) = 5.367, p = 0.021$) и париетально-окципитальных ($F(1, 368) = 3.918, p = 0.049$) областях полушарий мозга.

Для гамма-ритма не обнаружено эффектов, связанных с генотипом или его взаимодействиями с другими факторами.

Корреляции между характеристиками ЭЭГ и памяти. Поскольку только у пожилых испытуемых СВ обнаружены ассоциированные с генотипом различия, как в показателях воспроизведения слов с правого уха, так и в центрально-темпоральной асимметрии мощности ритмов, мы рассмотрели корреляции между этими показателями в группе СВ. Для всех выделенных ритмов обнаружены достоверные положительные корреляции между показателями асимметрии (мощность в левом полушарии – мощность в правом) и количеством слов, запомненных с правого уха (дельта: $r = 0.20, p = 0.035$, тета: $r = 0.21, p = 0.025$, бета1: $r = 0.25, p = 0.006$, бета2: $r = 0.30, p = 0.001$).

Медиационный анализ. Для исследования, опосредуют ли показатели фоновой мощности ЭЭГ ассоциации между генотипом BDNF и количеством непосредственно воспроизведенных слов с правого уха в старшей возрастной группе, был проведен медиационный анализ. Поскольку ассоциированные с полиморфизмом Val66Met различия были выявлены для показателей межполушарной асимметрии в височной области в дельта-, тета-, бета1- и бета2-ритмах, эти ЭЭГ-маркеры были использованы в качестве медиаторов; пол был учтен в модели в качестве ковариаты. Во всех построенных моделях были значимы эффекты, опосредованные медиаторами (непрямые эффекты, табл. 3), однако прямые эффекты генотипа на воспроизведение были статистически не значимы, что говорит об опосредовании эффекта генотипа на воспроизведение показателями асимметрии в электрической активности мозга. Значимость не прямых эффектов в протестированных моделях медиации сохранилась при FDR-коррекции



Рис. 3. Непрямой эффект полиморфизма Val66Met гена BDNF на количество воспроизведенных с правого уха слов через показатель асимметрии мощности бета2-ритма в центрально-темпоральной области у лиц старшего возраста. *Примечание:* Полиморфизм BDNF – бинарная переменная (Val/Val = 0, Met-носители = 1). c' и ab – нестандартизированные коэффициенты прямого и непрямого эффектов. BootCI – скорректированный по алгоритму FDR-коррекции бутстраповский доверительный интервал (98.75%). ** – $p < 0.01$. **Fig. 3.** Indirect effect of the Val66Met polymorphism of the BDNF gene on the number of words reproduced from the right ear through the beta2 rhythm power asymmetry in the central-temporal region among older adults. *Note:* BDNF polymorphism is a binary variable (Val/Val = 0, Met-carriers = 1). c' and ab are non-standardized coefficients of direct and indirect effects. BootCI – adjusted by FDR correction algorithm bootstrap confidence interval (98.75%). ** – $p < 0.01$.

доверительных интервалов для контроля множественных сравнений. Из четырех аналогичных моделей медиации мы визуализировали одну, для бета2-ритма (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами обнаружено, что старение является фактором, модулирующим ассоциации между полиморфизмом Val66Met гена BDNF и эффективностью вербальной памяти. Обусловленные полиморфизмом различия наблюдались только в группе СВ: испытуемые с генотипом Val/Val воспроизводили меньше слов с правого уха, чем носители Met-аллеля.

Отмеченное нами отсутствие влияния генотипа на показатели вербальной памяти у молодых испытуемых согласуется с данными ряда исследований (Houlihan et al., 2009; Cathomas et al., 2010; Karnik et al., 2010). В то же время в некоторых работах отмечены лучшие показатели в группе Val/Val по сравнению с Met-носителями (Ho et al., 2006; Egan et al., 2003). Неоднородность полученных результатов может быть обусловлена этническими особенностями выборки в работе (Ho et al., 2006). Что касается данных, полученных (Egan et al., 2003), то в этом исследовании

Met-гомозиготы выделены в отдельную группу, отличающуюся от других генотипов, при отсутствии различий в эффективности памяти у носителей Val/Val и Val/Met. В этой связи мы должны отметить очень малое количество гомозигот Met/Met в группе Met-носителей в нашей выборке, что позволяет предположить, что Met-носители демонстрируют эффекты, свойственные преимущественно Val/Met-генотипу и согласующиеся с данными (Egan et al., 2003).

В литературе можно найти лишь единичные исследования влияния BDNF на вербальную память у здоровых пожилых испытуемых. Исследования с использованием для оценки памяти процедуры дихотического тестирования, позволяющего рассматривать эффекты, обусловленные функциональной специализацией полушарий, вообще отсутствуют. Обнаруженное нами лучшее воспроизведение слов с правого уха пожилыми носителями Met-аллеля согласуется с данными ряда других исследований. В задачах, характеризующих эффективность при основанном на памяти переключении заданий, у пожилых испытуемых аллель Met был связан с более низким уровнем ошибок, но не тогда, когда переключение управлялось внешними сигналами.

лами (Gajewski et al., 2011). С этими данными согласуются результаты, согласно которым у пожилых носителей Met в задании с аналогичным переключением эффективность не изменилась через 10 лет после первого тестирования, тогда как гомозиготы по Val продемонстрировали значительное снижение продуктивности (Erickson et al., 2008). В то же время у пожилых испытуемых в тесте на воспроизведение списков из 10 слов обнаружено отсутствие ассоциированных с полиморфизмом Val66Met различий при немедленном воспроизведении и лучшее воспроизведение у носителей Val/Val при отсроченном (Miyajima et al., 2008). Аналогичные данные по влиянию полиморфизма Val66Met гена BDNF получены при анализе немедленного и отсроченного воспроизведения рассказов у испытуемых СВ (Azeredo et al., 2017).

Приведенные данные позволяют заключить, что различия в выполняемых заданиях могут лежать в основе неоднозначности полученных результатов у пожилых испытуемых. Высказывается предположение, что простые тесты памяти не ассоциированы с полиморфизмом гена BDNF, но различия между генотипами будут проявляться при увеличении нагрузки на память. Это может иметь место как в сложных задачах с переключениями, управляемыми оперативной памятью, так и в дихотическом тесте, где предъявление списков слов осуществляется в условиях интерференции информации, синхронно поступающей в разные уши. Также возможно влияние отличий в социоэкономическом статусе, физической активности (Brown et al., 2019) и когнитивном резерве, зависящем, в частности, от интеллектуальной насыщенности внешней среды, в которой находятся пожилые испытуемые (Ward et al., 2017). В этой связи следует отметить, что, в отличие от большинства исследований с участием пожилых людей, наши испытуемые СВ представляют высокофункциональную группу, продолжавшую профессиональную деятельность на момент исследования.

Проведенное нами исследование ассоциаций между полиморфизмом Val66Met гена BDNF и характеристиками спектральной мощности ЭЭГ выявило различия в показателях осцилляторной активности между Val/Val- и Met-носителями также только у испытуемых СВ. Эти различия были обусловлены противоположными значениями межполушарной асимметрии мощности ритма в

центрально-темпоральных отделах: мощность в правом полушарии больше, чем в левом, у Val/Val, и наоборот – у носителей Met-аллеля. Различия были достоверными для ритмов дельта, тета, и бета частотных диапазонов. Показано, что структуры темпоральной области, такие как гиппокамп, миндалина, медиальная темпоральная и ангулярная извилины, тесно связаны с вербальной памятью (Moradi et al., 2016). При этом запоминание вербальной информации сопровождается возрастанием активности височных структур преимущественно левого полушария (Kim, 2011). Можно предположить, что превалирование фоновой активности в центрально-темпоральной области левого полушария у пожилых носителей Met-аллеля может способствовать выявленному у них лучшему воспроизведению адресованных речевому левому полушарию слов с правого уха. Такое предположение подтверждается обнаруженными в настоящем исследовании положительными корреляциями между выраженностью левосторонней асимметрии мощности ЭЭГ-ритмов и эффективностью воспроизведения слов, адресованных левому полушарию, в группе СВ. Более обоснованное подтверждение дает исследование медиации, которое выявило не прямой эффект Val66Met-полиморфизма BDNF на эффективность непосредственного воспроизведения с правого уха через показатели асимметрии ритмов ЭЭГ в центрально-темпоральной области в группе старшего возраста.

Полученные результаты в общем согласуются с многочисленными данными, показывающими, что характеристики фоновой осцилляторной активности мозга влияют на последующую эффективность памяти. Конкретно, наши данные, основанные на анализе пространственно-частотных характеристик ЭЭГ в группе СВ, согласуются с результатами ранее проведенных исследований, обнаруживших, что увеличение предшествующей деятельности тета-активности в темпоральных отделах мозга ассоциировано с последующим успешным воспроизведением информации (Guderian et al., 2009; Lega et al., 2012; Gruber et al., 2013; Merkow et al., 2014; Scholz et al., 2017). Полученные в нашем исследовании данные об ассоциациях повышенной фоновой бета-активности в темпоральных областях с эффективностью памяти также находят подтверждение в ряде исследований (Noh, 2014; Salari, Rose, 2016; Schneider,

Rose, 2016). Что касается мощности дельта-ритма, то ее величина в центрально-темпоральных отделах полушарий коррелирует с успешностью исполнительных функций, обеспечивающих переключение и селекцию информации (Vlahou et al., 2014), процессов, имеющих важное значение для контроля интерференции поступающей с разных ушей информации в процедуре дихотического тестирования.

В отличие от пожилых носителей Met-аллеля носители Val/Val-генотипа и молодые носители Met-аллеля характеризовались правосторонней асимметрией рассматриваемых ЭЭГ-ритмов. Ранее нами было показано, что запоминание конкретных существительных, предъявляемых в процедуре дихотического тестирования, возможно с применением разных стратегий. Наиболее распространенными являются прослушивание с последующим воспроизведением “всплывающих” слов и стратегия смыслового кодирования (“meaning strategy”), основанная на объединении слов в предложения или связанных с конкретными существительными образов в картины с последующим их словесным описанием (Вольф, 2000). Обнаружено, что самопроизвольный выбор эффективного семантического кодирования при запоминании вербальной информации ассоциирован с Val/Val-генотипом. Люди со сниженной экспрессией BDNF склонны использовать менее эффективные стратегии кодирования (Kennedy et al., 2015). Можно предположить, что молодые испытуемые, обладающие высоким когнитивным резервом, вне зависимости от генотипа могут сознательно использовать эффективную стратегию семантического кодирования, что согласуется с высокими показателями воспроизведения и их независимостью от полиморфизма Val66Met. В свою очередь генетическая предрасположенность к использованию стратегий семантического кодирования при возрастном снижении его эффективности может быть причиной наиболее низких показателей памяти у пожилых Val/Val-гомозигот. Таким образом, нельзя исключить, что различия в стратегиях запоминания наряду с генотипом могут модулировать ассоциации между фоновыми характеристиками ЭЭГ, Val66Met-полиморфизмом и эффективностью памяти. Физиологическая интерпретация обнаруженных эффектов требует дальнейшего изучения.

Ограничением нашего исследования является тот факт, что при применении ANOVA показатели достоверности различий приведены без коррекции на множественные сравнения, что приводит к повышению вероятности выявления случайных ассоциаций. Однако полученные результаты, во-первых, согласуются с выдвинутой во введении гипотезой о более вероятном выявлении ассоциаций BDNF Val66Met с исследуемыми в работе показателями ЭЭГ и памяти в группе испытуемых СВ. Кроме этого, выявление различий между Val/Val и носителями Met-аллеля в запоминании вербальной информации согласуется с многочисленными данными литературы, свидетельствующими об ассоциациях Val66Met-полиморфизма с эффективностью различных видов памяти. В пользу достоверности полученных результатов свидетельствуют также обнаруженные для данной группы СВ корреляции между ассоциированными с рассматриваемым полиморфизмом поведенческими и ЭЭГ-показателями и, наконец, факт наличия достоверных моделей медиации, согласно которым ассоциированные с BDNF-Val66Met-полиморфизмом ЭЭГ-характеристики опосредуют эффект полиморфизма в отношении вербальной памяти. При этом проверка достоверности моделей медиации проведена с коррекцией на множественные сравнения. Статистическую силу исследованию также добавляет факт использования довольно большой по меркам аналогичных исследований выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании мы впервые показали, что, при отсутствии генетических различий у молодых испытуемых, Val66Met-полиморфизм гена BDNF ассоциирован с эффективностью запоминания латерализованно предъявленной речевой информации и с паттернами асимметрии мощности дельта-, тета- и бета-ритмов в центрально-темпоральных областях полушарий у испытуемых пожилого возраста. Среди испытуемых старшего возраста Met-носители воспроизводили больше слов с правого уха и по сравнению с носителями Val/Val-генотипа. Обнаружено, что показатели центрально-темпоральной асимметрии являются медиаторами в ассоциации между полиморфизмом гена BDNF и эффективностью памяти.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет Федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (регистрационный номер ЦИТиС: 122042700001-9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вольф Н.В.* Половые различия функциональной организации процессов полушарной обработки речевой информации. Издательство ЦББР. Ростов-на-Дону. 2000. С. 239.
- Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю.* Ассоциации между полиморфизмом STin2VNTR гена транспортера серотонина и характеристиками внимания при старении зависят от интеллектуальной среды профессиональной деятельности. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72 (1): 77–86.
- Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю., Базовкина Д.В.* Полиморфизм STin2VNTR гена транспортера серотонина: ассоциации с эффективностью кратковременной памяти у молодых и пожилых испытуемых. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69 (5): 570–576.
- Azeredo L.A., De Nardi T., Levandowski M.L., Tractenberg S.G., Kommers-Molina J., Wieck A., Irigaray T.Q., da Silva Filho I.G., Grassi-Oliveira R.* The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism affects memory performance in older adults. *Braz. J. Psychiatry.* 2017. 39 (2): 90–94.
- Belousova L.V., Volf N.V., Bazovkina D.V.* Dependence of aging-related changes in background brain activity on serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism in men. *Human Physiology.* 2018. 44 (5): 574–580.
- Benjamini Y., Hochberg Y.* Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1995. 57: 289–300.
- Brown B.M., Castalanelli N., Rainey-Smith S.R., Doecke J., Weinborn M., Sohrabi H.R., Laws S.M., Martins R.N., Peiffer J.J.* Influence of BDNF Val66Met on the relationship between cardiorespiratory fitness and memory in cognitively normal older adults. *Behav. Brain. Res.* 2019. 362: 103–108.
- Cathomas F., Vogler C., Euler-Sigmund J.C., de Quer-vain D.J., Papassotiropoulos A.* Fine-mapping of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene supports an association of the Val66Met polymorphism with episodic memory. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010. 13 (8): 975–980.
- Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F.* Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21 (20): 7777.
- De Vincenti A.P., Ríos A.S., Paratcha G., Ledda F.* Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front. Cell Neurosci.* 2019. 13: 135.
- Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Bertolino A., Zaitsev E., Gold B., Goldman D., Dean M., Lu B., Weinberger D.R.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003. 112: 257–269.
- Erickson K.I., Kim J.S., Suever B.L., Voss M.W., Francis B.M., Kramer A.F.* Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-year longitudinal study of COMT and BDNF polymorphisms. *Front. Hum. Neurosci.* 2008. 2: 11.
- Gajewski P.D., Hengstler J.G., Golka K., Falkenstein M., Beste C.* The Met-allele of the BDNF Val66Met polymorphism enhances task switching in elderly. *Neurobiol. Aging.* 2011. 32 (12): 2327.e7–19.
- Gasser T., Bacher P., Mocks J.* Transformations towards the normal distribution of broad spectral parameters of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982. 53: 119–124.
- Gatt J.M., Kuan S.A., Dobson-Stone C., Paul R.H., Joffe R.T., Kemp A.H., Gordon E., Schofield P.R., Williams L.M.* Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity. *Biol. Psychol.* 2008. 79 (2): 275–284.
- Gruber M.J., Watrous A.J., Ekstrom A.D., Ranganath C., Otten L.J.* Expected reward modulates encoding-related theta activity before an event. *NeuroImage.* 2013. 64: 68–74.
- Guderian S., Schott B.H., Richardson-Klavehn A., Düzel E.* Medial temporal theta state before an event predicts episodic encoding success in humans. *PNAS.* 2009. 106 (13): 5365–5370.
- Hayes A.F.* Beyond Baron and Kenny: Statistical mediation analysis in the new millennium. *Communication Monographs.* 2009. 76 (4): 408–420.
- Hayes A.F.* Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach (2nd Ed). New York: The Guilford Press. 2018.
- Ho B.C., Milev P., O'Leary D.S., Librant A., Andreasen N.C., Wassink T.H.* Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with

- schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. 63: 731–740.
- Houlihan L.M., Harris S.E., Luciano M., Gow A.J., Starr J.M., Visscher P.M., Deary I.J. Replication study of candidate genes for cognitive abilities: the Lothian Birth Cohort 1936. *Genes Brain Behav*. 2009. 8: 238–247.
- Kennedy K.M., Reese E.D., Horn M.M., Sizemore A.N., Unni A.K., Meerbrey M.E., Kalich A.G., Rodrigue K.M. BDNF Val66Met polymorphism affects aging of multiple types of memory. *Brain Res*. 2015. 1612: 104–117.
- Karnik M.S., Wang L., Barch D.M., Morris J.C., Cse-mansky J.G. BDNF polymorphism rs6265 and hippocampal structure and memory performance in healthy control subjects. *Psychiatry Res*. 2010. 178: 425–429.
- Kim H. Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: A meta-analysis of 74 fMRI studies. *Neuroimage*. 2011. 54: 2446–2461.
- Knott V., Mahoney C., Kennedy S., Evans K. EEG power, frequency, asymmetry, and coherence in male depression. *Psychiatry Res*. 2001. 106: 123–140.
- Kowiński P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol. Neurobiol*. 2018. 38 (3): 579–593.
- Lega B.C., Jacobs J., Kahana M. Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*. 2012. 22 (4): 748–761.
- Li S., Nguyen T.L., Wong E.M., Dugu P.A., Dit G.S., Armstrong N.J., Crai J.M., Mathe K.A., Sachde P.S., Saffer R., Sun J., Tan Q., Thalamuthu A., Miln R.L., Giles G.G., Southey M.C., Hoppe J.L. Genetic and environmental causes of variation in epigenetic aging across the lifespan. *Clin Epigenetics*. 2020. 12 (1): 158.
- Mercado N.M., Collier T.J., Sortwell C.E., Steece-Collier K. BDNF in the aged brain: Translational implications for Parkinson's disease. *Austin Neurol. Neurosci*. 2017. 2 (2): 1021.
- Merkow M.B., Burke J.F., Stein J.M., Kahana M.J. Prestimulus theta in the human hippocampus predicts subsequent recognition but not recall. *Hippocampus*. 2014. 24 (12): 1562–1569.
- Miyajima F., Ollier W., Mayes A. et al. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain Behav*. 2008. 7 (4): 411–417.
- Moradi E., Hallikainen I., Hänninen T., Tohka J. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Rey's auditory verbal learning test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2016. 13: 415–427.
- Noh E., Herzmann G., Curran T., de Sa V.R. Using single-trial EEG to predict and analyze subsequent memory. *NeuroImage*. 2014. 84: 712–723.
- Nyberg L., Boraxbek C.J., Sörman D.E., Hansson P., Herlit A., Kauppi K., Ljungberg J.K., Lövheim H., Lundquist A., Adolfsson A.N., Oudin A., Pudas S., Rönnlund M., Stiernstedt M., Sundström A., Adolfsso R. Biological and environmental predictors of heterogeneity in neurocognitive ageing: Evidence from Betula and other longitudinal studies. *Ageing Res. Rev*. 2020. 64: 101184.
- Rochart R., Liu Q., Fonteh A.N., Harrington M.G., Arakaki X. Compromised behavior and gamma power during working memory in cognitively healthy individuals with abnormal CSF amyloid/tau. *Front. Aging Neurosci*. 2020. 12: 574214.
- Salari N., Rose M. Dissociation of the functional relevance of different pre-stimulus oscillatory activity for memory formation. *NeuroImage*. 2016. 125: 1013–1021.
- Schneider S.L., Rose M. Intention to encode boosts memory-related pre-stimulus EEG beta power. *NeuroImage*. 2016. 125: 978–987.
- Schol S., Schneider S.L., Rose M. Differential effects of ongoing EEG beta and theta power on memory formation. *PLoS One*. 2017. 12 (2): e0171913.
- Stacey J.E., Crook-Rumsey M., Sumich A., Howard C.J., Crawford T., Livn K., Lenzon S., Badham S. Age differences in resting state EEG and their relation to eye movements and cognitive performance. *Neuropsychologia*. 2021. 157: 107887
- Smit D.J.A., Posthuma D., Boomsma D.I., Geus E.J.C. Heritability of background EEG across the power spectrum. *Psychophysiology*. 2005. 42: 691–697.
- Sheikh H.I., Hayden E.P., Kryski K.R., Smith H.J., Singh S.M. Genotyping the BDNF rs6265 (val66met) polymorphism by one-step amplified refractory mutation system PCR. *Psychiatr. Genet*. 2010. 20 (3): 109–112.
- Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V. Interactive effect of 5-HTTLPR genotype and age on sources of cortical rhythms in healthy women. *Int. J. Psychophysiol*. 2016. 109: 107–115.
- Ward D.D., Ande R., Saunders N.L., Thow M.E., Klekociuk S.Z., Bindoff A.D., Vickers J. The BDNF Val66Met polymorphism moderates the effect of cognitive reserve on 36-month cognitive change in healthy older adults. *Alzheimers Dement. (N Y)*. 2017. 3 (3): 323–331.
- Yuvara R., Murugappa M., Mohamed Ibrahim N., Iqbal M., Sundaraj K., Mohamad K., Palaniappan R., Mesquita E., Satiyan M. On the analysis of EEG power, frequency and asymmetry in Parkinson's disease during emotion processing. *Behav. Brain Funct*. 2014. 10: 12.

BACKGROUND EEG ACTIVITY MEDIATES ASSOCIATIONS BETWEEN BDNF-VAL66MET POLYMORPHISM AND MEMORY DURING AGING

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

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

^b*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

[#]*e-mail: volfnv@neuronm.ru*

Significant heterogeneity in cognitive aging is explained by the influence of both genetic and environmental factors. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is a neurotropic factor involved in the processes of plasticity in the mature brain. Val66Met polymorphism is a functional polymorphism of the BDNF gene, which determines its association with the architectonics and functions of the brain and the efficiency of cognitive functions. The aim of this study was to identify the aging-related features of the relationship between Val66Met polymorphism and the efficiency of verbal memory processes, determined in the dichotic test, as well as with the background oscillatory activity of the brain, recorded with eyes closed in 52 EEG leads. The study involved 235 right-handed young Caucasians (YA, mean age 21.65 years, SD = 3.18) and 141 older (OA, 64.37 years, SD = 6.04). Genetic differences in memory parameters and endophenotypes of EEG activity were found only in OA individuals. In dichotic testing, subjects with the Val/Val genotype reproduced fewer words from the right ear compared to carriers of the Met allele. When analyzing the EEG, genetic differences were found in the focal indicators of asymmetry in the power of the delta, theta, beta 1 and 2 rhythms, and were due to the greater power of the rhythms in the central temporal sections of the right hemisphere compared to the left hemisphere in Val/Val, with the opposite ratio in carriers of the Met allele. For the beta 2 rhythm, similar differences in asymmetry were also characteristic of the parietal-occipital regions of the hemispheres. It was found that indicators of central temporal asymmetry are mediators in the association between BDNF gene polymorphism and memory efficiency. The data obtained for the first time show age-related differences in the effects of the Val/Met BDNF polymorphism on the efficiency of verbal memory and EEG power and suggest possible relationships between these genotype-associated parameters.

Keywords: BDNF, Val66Met polymorphism, verbal memory, dichotic test, baseline EEG, aging

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.846

FEATURES OF OCULOMOTOR REACTIONS IN HIGHLY ANXIOUS
VOLUNTEERS WITH DIFFERENT LEVEL OF IMPULSIVITY
IN SOLVING DIFFERENT TYPES OF THE ANTI-SACCADE TASK

© 2023 г. G. M. Khayrullina^{a, b, *}, E. A. Panfilova^a, O. V. Martynova^{a, b}

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

^b National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia

*e-mail: guzalkhayr@gmail.com

Received November 14, 2022; Revised February 18, 2023; Accepted February 27, 2023

Introduction. Impulsivity, manifested in the difficulty of suppressing certain actions, is often associated with increased anxiety. Depending on the level of impulsivity, individuals with higher anxiety react differently to tasks requiring inhibitory control. The anti-saccade task is one of the psychophysiological approaches to assessing visual attention and inhibitory control. This study aimed to test a hypothesis that individuals with high levels of impulsivity and anxiety would have different eye movement patterns in the anti-saccade task compared to highly anxious individuals with low levels of impulsivity. **Methods.** Twenty volunteers with low impulsivity and fourteen volunteers with higher impulsivity performed 3 blocks of anti-saccade tasks, differing in the effect of Step, Gap, and Overlap with fixation and target stimuli of negative, positive, and neutral emotional valence. All participants had increased trait and state anxiety. The eye-movement patterns were recorded using an eye-tracking method. **Results.** Significant differences were observed between groups in the regular error mean latency in the Overlap block and the regular error mean amplitude in the Gap block. The Overlap effect caused longer latencies of erroneous saccades while the Gap effect produced lower amplitudes of erroneous saccades in the group with increased trait impulsivity in the tasks where neutral stimuli were used either as fixation or target stimuli. **Conclusion.** Our findings imply that different designs of the anti-saccade task are able to reveal specific patterns of eye movements associated with attention switching and inhibitory control in impulsive behavior.

Keywords: anti-saccade task, eye tracking, impulsivity, anxiety, inhibitory control

DOI: 10.31857/S0044467723030085, **EDN:** TTEUNR

1. INTRODUCTION

High level of impulsivity and anxiety are a key premorbid feature of psychiatric disorders such as attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), substance abuse, gambling, obsessive-compulsive disorder and other personality disorders (Nigg, 2013; Summerfeldt et al., 2004). These properties influence not only the development of psychopathology but also affects learning, health risks (smoking, obesity, accidents), and general well-being (Masaki et al., 2022; Mofitt et al., 2011; Nigg, 2006; Rebetz et al., 2018).

Impulsivity and anxiety may have both general and specific traits as in neuronal substrates as behavioral manifestations (Merz et al., 2018). Impulsivity is an externalizing property of the psyche, manifesting itself in quick, thoughtless reactions about the consequences, in contrast to

internalizing disorders like anxiety, where the manifestations are internal in nature (Beauchaine et al., 2017; Holmes et al., 2016).

General neurobiological mechanisms of impulsivity and anxiety are comorbid to internalizing and externalizing disorders. Impulsivity, manifested as disturbances in executive functions (such as working memory, inhibitory control, task switching), is also associated with anxiety (Taylor et al., 2008).

Traditional concepts suggest that impulsivity may show a negative correlation with anxiety (Perugi et al., 2011). Some studies support the suggestion that anxiety may affect impulsivity in individuals with a predisposition to behavioral disinhibition. Taylor et al. suggested that anxiety may serve as a protective factor against disinhibited, potentially harmful actions that could lead to neg-

ative outcomes (Taylor et al., 2008). However, a more recent study showed that increased anxiety in patients with bipolar affective disorder increases their level of impulsivity, which can complicate the disease (Corekcioglu et al., 2021). Nevertheless, there are solid evidences that anxiety influences the level of impulsivity. For example, certain types of anxiety affect the manifestation of increased impulsivity (Kashdan et al., 2009). Summerfeldt, Hood, Anthony, Richter and Swinson (2004) found that patients diagnosed with obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and social phobia showed increased levels of impulsivity compared to controls (Summerfeldt et al., 2004). Bellani et al. (2012) reported that the presence of anxiety increases impulsivity in patients with affective and personality disorders (Bellani et al., 2012). Up to half of children with ADHD have a comorbid mood disorder (Zisner, Beauchaine, 2016). In addition, the presence of anxiety in mood disorders has been shown to increase impulsive behaviors such as suicidal thoughts, attempts, and completed suicides (Fava et al., 2004). Moreover, the increased impulsivity could accelerate suicidal thoughts by decreasing internal inhibition (Schaefer et al., 2012).

There are diverse positions on the definition of impulsivity (Arce, Santisteban, 2006; Bakhshani, 2014; Dickman, 1990; Evenden J.L., 1999; Eysenck, Eysenck, 1975). The precise definition of the term “impulsivity” varies widely across studies. In general terms, the manifestation of impulsivity is associated with poor self-control and can refer to actions that are risky, prematurely expressed, and poorly comprehended (Dalley et al., 2011; Durana et al., 1993; Evenden J., 1999; Winstanley et al., 2006).

In psychology, impulsivity is a multidimensional construct consisting of various psychological elements: impaired response inhibition (motor impulsivity), hypersensitivity to reward anticipation (reward impulsivity), and poor planning (cognitive impulsivity), which in turn have different neurobiological mechanisms (Fineberg et al., 2010; Grant, Kim, 2014; Robbins et al., 2012).

Motor impulsivity is defined as the inability to suppress dominant reactions and is most likely associated with a deficit in behavioral inhibition. Reduced motor inhibitory control is characterized by poor ability to suppress unproductive behaviors or cognitive processes (Roberts et al., 2011). A large number of studies of impulsivity involve the use of neuropsychological tests. The two most common behavioral tests to measure motor impulsivity are the Go/No Go task and SSRT

(stop signal reaction time task). “High” impulsive individuals were reported to perform worse on decision tests (Crean et al., 2000; Franken et al., 2008) and had longer latency when performing SSRT (Logan et al., 1997). Impulsivity deficit in the SSRT is modulated by norepinephrine (Padhi et al., 2012). The level of impulsivity may depend on a number of errors that indicate the inability of a person to suppress unplanned reactions (Fillmore, 2003).

Reward impulsivity refers to the depreciation of a larger reward with increasing latency. People with a high level of impulsivity are willing to take a little, but now, rather than more at a later time (MacKillop et al., 2011). The most often tests measuring reward impulsivity are the Iowa Gamble Task and the Cambridge Task. Reward impulsivity deficits have been found in a number of addictive behaviors and can be modulated by dopamine and serotonin.

Cognitive impulsivity refers to making choices in the condition of insufficient information. Impulsivity is associated with attention dysfunction (Bari, Robbins, 2013; Dalley et al., 2011) and the inability to follow instructions (Kozak et al., 2019). Difficulty maintaining attention was also observed in increased impulsivity (Levine et al., 2007). The study of school readiness and achievement found that children who can restrain impulsive behavior and be attentive make better use of learning opportunities in school (Duncan et al., 2007). This type of impulsivity can be measured using the “Reflection Task” (Padhi et al., 2012). Measures of impulsivity, especially behavioral measures, showed that highly impulsive individuals reacted more slowly (Robinson et al., 2009). Difficulty maintaining attention underlying impulsivity (in the context of drug use) was characterized by longer reaction times due to loss of attention while performing tasks (de Wit, 2009; Enticott et al., 2006).

Similar results are described in studies of impaired oculomotor control. Besides data on reaction times, research in oculomotor control could be a complementary approach to studies of impulsivity. Oculomotor and manual motor inhibitory controls act differently, both anatomically (Aron et al., 2004) and functionally (Nigg, 2000). For example, the region of the frontal eye field (FEF) is involved in the inhibition of saccadic eye movements (Schall et al., 2002), rather than other manual motor actions (Chevrier et al., 2007). Children with ADHD showed greater impairment of oculomotor inhibitory control compared to manual motor inhibitory control (Adams et al.,

2010; Logan, Irwin, 2000). Several studies have provided behavioral evidence for the independence of these systems: manual inhibitory control differed from oculomotor inhibitory control in a simple activation time, and these inhibitory processes were differentially affected by task manipulation (Adams et al., 2010; Logan, Irwin, 2000). In addition, in contrast to manual inhibitory control, the processes of oculomotor inhibitory control are closely related to the distribution of attention (Godijn, Theeuwes, 2003). The ability to effectively suppress saccades towards ignored stimuli is important for the effective execution of goal-directed actions. Due to the fact that the oculomotor system mediates motor and cognitive control, measurements of oculomotor responses can provide important information about the neurophysiological mechanisms associated with cognitive functions (Henderson et al., 2013; Leigh, Zee, 2015). Additionally, studies of the motor and cognitive context of impulsivity could be carried out using various designs to eliminate the effect of training, assess the switching of attention from one task to another, and the effectiveness of task completion (Munoz et al., 2003).

The oculomotor reactions in children with ADHD, who have impulsiveness as a key feature of the disorder, manifest themselves in the form of abnormalities in the control of saccadic eye movements, difficulties with visual fixation, and disturbances in smooth-pursuit movements (Cairney et al., 2001; Janmohammadi et al., 2020; Munoz et al., 2003; Pishyareh et al., 2015). Studies of eye-movement patterns in ADHD may provide valuable information about the neurophysiological correlates of impulsivity. Previous results on a delayed ocular response task (DORT) and a visual stopping task showed a negative correlation of inhibitory control in eye movements with the level of impulsivity in ADHD (Roberts et al., 2011). Additionally, oculomotor inhibition is also critical for supporting directional attention to appropriate stimuli and the ability to effectively ignore irrelevant, distracting stimuli (Houghton, Tipper, 1994).

An anti-saccade task could be the most effective neurobiological paradigm for studying impulsivity as this task helps to measure the functions of inhibitory control and attention (Hutton, Ettinger, 2006). In the anti-saccade task, participants must look in the opposite direction from the presented visual stimulus (Munoz et al., 2003). The anti-saccade performance depends on the functioning of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), an area responsible for top-down con-

trol that suppresses reflective prosaccade in response to visual stimuli (Hutton, Ettinger, 2006). Individuals with ADHD also demonstrated more premature saccades, fewer corrective saccades on reading tasks, and more errors on anti-saccade tasks than controls (Karatekin, 2007). The study of hyperactive behavior measuring errors and the presence of anticipatory saccades reported that premature anticipatory eye movements were positively associated with inattentive traits in ADHD while no relationship was found between mistakes and ADHD personal traits (Siqueiros Sanchez et al., 2020). The study by Lev et al. also observed inattention in patients with ADHD, which was reflected in a significantly longer time spent looking at irrelevant areas both on and off the screen than in healthy controls (Lev et al., 2022). Some studies reported that children with ADHD showed significantly greater saccade latency in the anti-saccade task (Goto et al., 2010; Munoz et al., 2003) and lower accuracy in prosaccades as compared with typically developing (TD) children (Goto et al., 2010; Huang, Chan, 2020). Eye movement disorders have also positively correlated with the severity of ADHD symptoms (Manoli et al., 2021). Therefore, interventions associated with eye movement abnormalities in children with ADHD are of clinical importance (Lee et al., 2020).

Emotional regulation also affects inhibitory control and may cause impairment. The type of emotional valence in images (pleasant, unpleasant, neutral) affects eye movements during visual search, its control, as well as the duration of the gaze (Pishyareh et al., 2015). Difficulty in inhibitory control with the presentation of emotional stimuli was reflected in lower accuracy in the presence of angry faces than in neutral ones; latency of saccade was longer for angry faces than for neutral ones in the prosaccade trials, but the opposite result occurred in the anti-saccade tasks (Llamas-Alonso et al., 2020), suggesting that negative facial expressions require more effort to achieve inhibitory control and voluntary reorientation of attention.

Impulsivity, manifested in the difficulty of suppressing certain actions, is often associated with increased anxiety. This study aimed to trace the neurophysiological markers of different levels of impulsivity in highly anxious individuals using eye-tracking method. Depending on the level of impulsivity, individuals with higher anxiety react differently to tasks requiring inhibitory control such as anti-saccade task. There are different designs of anti-saccade task, but the main ones are

step, gap and overlap types. Each task design showed specific results for certain features of eye movements in the ADHD samples (Goto et al., 2010; Munoz et al., 2003; Siqueiros Sanchez et al., 2020). Our purpose was to apply the main types of experimental paradigm design and see how the results differ depending on the specificity of the anti-saccade task. We tested a hypothesis that eye-movement patterns during anti-saccade tasks presented with different designs would differ between anxious individuals with high and low trait impulsivity. Previous studies have been conducted on samples with mental disorders with high levels of impulsivity in behavior. Importantly, we focused on the comparison of eye movements in the sample of participants without a diagnosis of mental illness. To test the possible effect of emotions on inhibitory control of eye movements in high anxiety, we applied pictures with negative, positive, and neutral emotional valence in the anti-saccade tasks. This field of research could be advantageous to develop a psychophysiological assessment of impulsivity at a young age for the early detection of possible mental disorders.

2. METHODS

2.1. Participants

Thirty-four volunteers (26 females, 8 males) were recruited via the student program of participation in psychological research projects at the National Research University High School of Economics. Participants were all right-handed. The exclusion criteria were the following: (i) history of substance abuse; (ii) mental disorders or neurological impairment; (iii) uncorrected vision. The mean age of the sample was 20.2 ± 0.6 years old.

The study was carried out in the Core Facility Center of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences.

2.2. Ethical statement

All experimental procedures complied with the requirements of the Helsinki Declaration. The ethical committee of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences approved the study protocol (#0125022021). All participants gave written informed consent before their participation in the study.

2.3. Psychological assessment

Participants filled in web-forms with questionnaires based on Russian versions of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) and Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11).

State-Trait Anxiety Inventory (STAI) is a test developed by Charles Spielberg, R.L. Gorsuck and R.E. Lushene (adapted into Russian by Khanin, 1977) for assessing state and trait anxiety. The current study used the trait anxiety which explores a stable individual characteristic reflecting the individual predisposition to anxiety and suggesting that a person has or has not a tendency to perceive life situations as threatening, responding to each of them with a certain reaction. The trait inventory estimates self-reports how individuals feel across typical situations that everyone experiences on a daily basis (Heeren et al., 2018). The trait anxiety consists of 20 statements. All items are scored on a four-point scale, ranging from 0 (no symptoms) to 4 (extreme symptoms). The overall final score of trait anxiety can range from 20 to 80 points. The higher the score, the more serious the anxiety symptoms. In general, a total score of fewer than 30 points indicates mild symptoms, 30–44 points indicate moderate symptoms, and more than 45 points indicate severe symptoms. The reliability and validity of the inventory were confirmed in many studies (Guillen-Riquelme, Buela-Casal, 2014; Julian, 2011).

Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) is also a self-reporting test developed Ernest S. Barrat in 1995 (Russian adaptation by Enikolopov, Medvedeva, 2015) for assessments of impulsiveness and its components (the first order: attention, motor, self-control, cognitive complexity, perseverance, cognitive instability; the second order: attention, motor, non-planning) (Patton et al., 1995). The questionnaire consists of 30 statements, which assess the overall impulsivity score and score of its separate components. All items are scored on a four-point scale, ranging from 0 (no symptoms) to 4 (extreme symptoms). The overall final score of impulsiveness can range from 30 to 120 points. A total score of fewer than 70 points indicates a lack of increased impulsivity, 70–75 points indicate the presence of increased impulsivity, and more than 75 points indicate the presence of highly elevated impulsivity (violation of impulsivity control). The BIS-11 scale has good reliability and validity (Chowdhury et al., 2017; Osher et al., 2019).

According to the psychological assessment, participants were divided into 2 groups: LI&HA –

Table 1. The group descriptive statistics**Таблица 1.** Описательная статистика групп

Test Score	Low Impulsivity & High Anxiety*	High Impulsivity & High Anxiety*
State-Trait Anxiety Inventory	51.3 ± 4.8	50.9 ± 10.1
Barratt Impulsiveness Scale	59.7 ± 7.4	74.9 ± 4.5
Mean age	20.2 ± 0.5	20.2 ± 0.9

Note: * values represent means and standard deviations.

Примечание: * значения представлены в виде “среднее значение ± стандартное отклонение”.

20 individuals (15 females, 5 males) in the group with a low level of impulsivity and high level of anxiety (mean age: 20.2 ± 0.5 years old), and HI&HA – 14 individuals (11 females, 3 males) in the group with a high level of impulsivity and high level of anxiety (mean age: 20.2 ± 0.9 years old). Table 1 contains the group scores of state anxiety and impulsivity according to STAI and BIS-11 and the mean age for both groups.

2.4. Procedure and eye-movement data acquisition

Two days before the experimental procedure, participants obtained the preliminary screening tests on inclusion in the study in electronic form. Upon arrival at the research facilities, participants signed informed consent and consent to the processing depersonalized data. After that, a clinical psychologist (G.K.) examined the participants using the structured clinical interview and later they fulfilled the STAI and BIS-11. The experiment was carried out in an eye-tracking lab equipped with a soundproofing dark room to keep consistent lighting conditions. Each participant got acquainted with the laboratory and passed the test version of the paradigm. Subsequently, the participants were asked to sit in a chair in front of a computer monitor.

Before the eye tracking experiments, ocular dominance was assessed using the hole-in-the-card test (Dolman method) (Cheng et al., 2004). In this test, the participant was instructed to hold a piece of cardboard with a central circular hole through which they had to view a target at about 6 m away with both eyes open. Subsequently, each eye was occluded in turn. The target would not be seen through the hole when the dominant eye was covered; on the contrary, the target persisted to be seen when the non-dominant eye was covered since the dominant eye would continue to fix the target. In this forced-choice test of dominance, there was only one result for dominance (left or right). The eye movement data were recorded using the dominant eye to avoid the potential con-

founding effect of differential dominance on eye tracking measures (Vergilino-Perez et al., 2012).

Eye-movement data were recorded by the eye tracker Eyelink Portable Duo (Sr Research Ltd., Canada) with a sampling rate of 500 Hz. The participant's chin was comfortably fixed on a head mount to ensure stability. The 20" flat screen monitor (Asus Vision XG248q, 240 Hz) had a resolution of 1152×864 pixels and was positioned 70 cm from the participant. All participants have got detailed instructions on how to perform a task. During the experiment, participants were asked to try to keep their heads as still as possible. Calibration and validation procedures were performed immediately before the task block. The participants were asked to visually follow a white dot moving in different places on the screen 9 times. The calibration time was about 30 s. Validation was carried out according to the same technical principles as calibration. If the accuracy was poor (fewer than 0.5°), recalibration was performed. The experiment was only started if the participant successfully passed the calibration and validation procedures. After that, the task instruction appeared on the screen depending on the block design. After completing each block, the participant could rest for about 10 min. Before proceeding with the next block, the participant passed again the calibration and validation procedure. Overall, it took participants about 50–60 min to complete the experiment.

2.5. Anti-saccade tasks

The paradigm was set using Eyelink Experiment Builder 2.3.1 software (Mississauga, Ontario, Canada: SR Research Ltd., 2020). The paradigm consisted of three blocks of anti-saccade tasks (Subramaniam et al., 2018; Taylor, Hutton, 2009) with different timing designs between central fixation and target stimuli: block 1 – Step; block 2 – Overlap; block 3 – Gap. Each participant performed a total of 300 anti-saccade trials in all three blocks. Each block contains 100 trials,

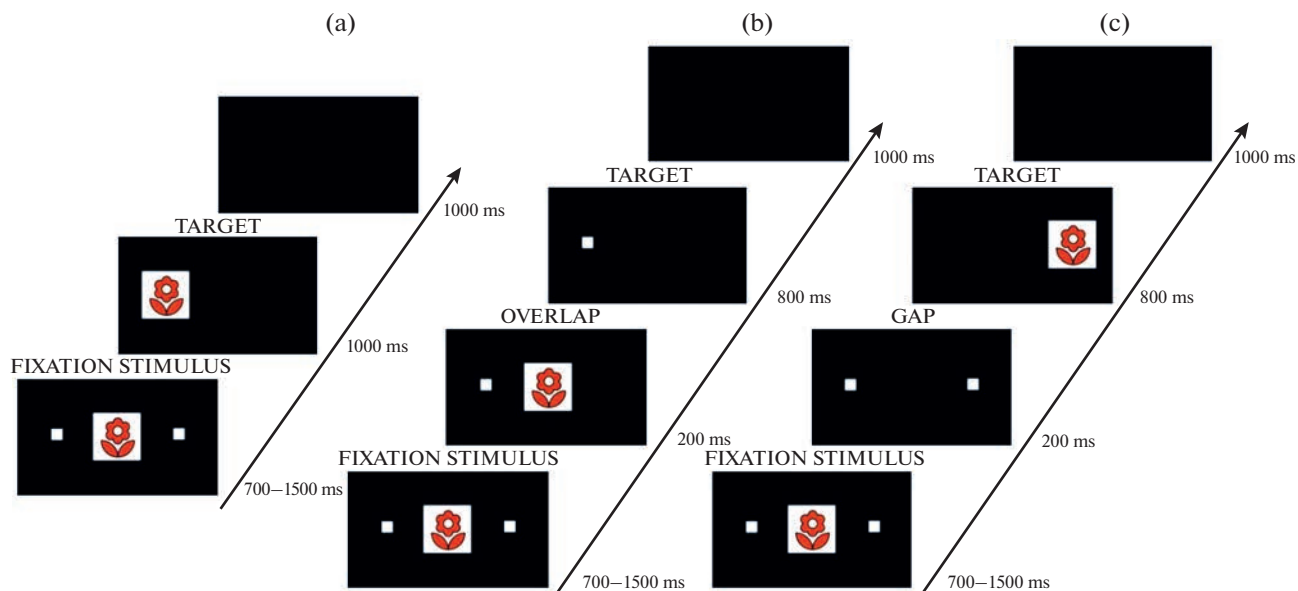


Fig. 1. The study paradigm with stimuli. (a) Step design. (b) Overlap design. (c) Gap design. The flower picture is a substitute of image taken from IAPS.

Рис. 1. Парадигма исследования со стимулами. (а) “Step” дизайн. (б) “Overlap” дизайн. (с) “Gap” дизайн. Изображение цветка является заменой изображений, взятых из IAPS.

of which 60 trials are pictures (the fixation stimuli) of neutral valence, 20 trials – positive valence, and 20 trials – negative valence. Positive and negative images were taken from the International Affective Picture System (Lang et al., 2008). The neutral stimuli represented as gray circle (RGB: 128, 128, 128). All images were squares 250×300 mm, and the target stimuli were small squares 14×14 mm which were on both sides of the fixation images. The selected positive stimuli had a mean valence of 7.40 ranged 7.0–7.8, and a mean arousal of 4.9 ranged 4.2–5.6. The selected negative pictures had a mean valence of 2.2 (1.7–2.7) and a mean arousal of 6.1 (5.4–6.8). A circle serves as the neutral stimulus, which did not change in all presentation blocks. The stimuli for each trial appeared on a screen with a black background.

Figure 1 illustrates three blocks of experimental paradigm. The first block consisted of the anti-saccade task with the Step design, the second block – Overlap, and the third – Gap. The fixation stimulus of each block comprised the pictures (neutral, positive, negative). Each trial began with a central fixation stimulus, which remained on screen for between 700–1500 ms. On both sides of the central fixation stimulus, there were 2 small squares. After an interval (700 to 1500 ms; interval occurring randomly, – in order to prevent the participants from the additive effect, which could affect the results.), at the Step design, the target

stimulus appeared at two possible locations, $\pm 6^\circ$ of visual angle from the center. The target stimulus was the same picture as the central fixation stimulus, which lasted for 1000 ms. The instruction to the individuals for the step task was to look at the mirror image location of the target without looking at the target itself (fig. 1 (a)).

At the Overlap design of the anti-saccade task, the target stimulus was one of the 2 small squares standing at both sides of the central fixation stimulus. After the interval 700–1500 ms as in the Step design, only the fixation stimulus with one square on one side remained on the screen, and the second square disappeared. After 200 ms the central fixation stimulus disappeared while the square was left on one side of the screen. The target stimulus (the square) lasted for 800 ms at two possible locations, $\pm 6^\circ$ of visual angle from the center. The instruction to the individuals for the overlap task was to look at the mirror image location of the remaining square (fig. 1 (b)).

At the Gap design, the central fixation stimulus and the target stimulus comprised emotional pictures (neutral, positive, negative). After the interval 700–1500 ms as at Step and Overlap design, the central fixation stimulus disappeared, the participant observed empty black screen during 200 ms. After the 200 ms gap, the target stimulus appeared on one of the sides. The target stimulus was the same picture as the central fixation stim-

ulus and lasted for 800ms. This target appeared at two possible locations, $\pm 6^\circ$ of visual angle from the center. The instruction to the individuals for the gap task was to look at the mirror image location of the target without looking at the target itself (fig. 1 (c)). After the participant performed the task, a black screen appears in all blocks (break between trails) at 1000 ms (fig. 1).

2.6. Data analysis

Data preprocessing was conducted using DataViewer (SR Research). Trials with artifacts (blinks, etc.), anticipated saccades, and trials with response latency less than 60 ms were excluded from the analysis. Further analysis was performed in RStudio (<https://www.rstudio.com/>). Data were divided into trials with correct anti-saccades and trials with error saccades (the initial saccade eye movement was directed toward the target stimulus – prosaccade). Error saccades with response latency from 90 to 140 ms were referred to as express errors and with latency more than 140 ms as regular errors.

The following parameters were measured for all participants in both groups for each type of emotional stimulus within three timing design types:

- anti-saccade regular error rate defined as the number of regular error trials over the total number of trials for each modality and multiplied by 100%;
- anti-saccade express error rate defined as the number of express error trials over the total number of trials for each modality multiplied by 100%;
- mean latency for correct anti-saccades;
- mean latency for express and regular error saccades toward the target;
- mean amplitude for correct anti-saccades;
- mean amplitude for express and regular error saccades toward the target;
- mean velocity for correct anti-saccades;
- mean velocity for express and regular error saccades toward the target.

2.7. Statistical analysis

The Shapiro–Wilk test was used to verify the normal distribution of samples. F-test was used to compare the variances of two samples from normal distributions. Depending on the normality of distribution between-group age and self-reporting test difference was compared using independent samples t-test (for BIS-11) and Mann-Whitney

test (for STAI and age difference) between the groups. Statistical analysis of eye tracking measures was conducted in both groups for each parameter for each type of emotional stimulus within three design types. In the case of the normal distribution, the studied parameters were compared by an analysis of variance (ANOVA). The ANOVA design used 2 levels of between-group comparison (participants with LI&HA versus participants with HI&HA), 3 levels of blocks (Step versus Overlap versus Gap), and 3 levels of the stimuli modality (neutral, positive, and negative). If the ANOVA showed a significant effect, the Tukey Honestly Significant Differences (Tukey's HSD test) pairwise comparison was applied as a post hoc comparison.

If samples did not have the normal distribution, the Kruskal–Wallis test and then Dunn's test was used as a nonparametric equivalent of ANOVA and Tukey's HSD test as a post hoc respectively. The Friedman test was applied for intergroup post-hoc comparison to reveal any influence of block order of the anti-saccade paradigm on eye-tracking parameters. Only results of statistical tests passed the p-value threshold of 0.05 are reported.

3. RESULTS

The groups (LI&HA vs. HI&HA) did not differ significantly in the age distribution (20.2 ± 0.5 vs. 20.2 ± 0.9 years; $p > 0.05$) and in the trait anxiety distribution (51.3 ± 4.8 vs. 50.9 ± 10.1 , $p > 0.05$). The level of impulsivity significantly differed between groups (59.7 ± 7.4 vs. 74.9 ± 4.5 , $t = 7.45$, $p < 0.001$).

The obtained eye tracking data had variability in making directional errors in both groups without any intergroup and intragroup dependence on the design or emotional valence of the stimuli. The percentage of express errors was within the population range (<25%) in all blocks among all groups (Maruff et al., 1999). The percentage of regular errors was also within the population range in the Step and Gap design blocks for both groups, while the percentage of directional errors in the Overlap block exceeded the population values in both groups.

The full tables with values for all oculomotor parameters for three blocks are given in the Supplementary data 1. The studied eye-movement patterns did not differ between the stimuli valence and groups in the Step design.

In the Overlap design, only the regular error mean latency varied significantly among the

Table 2. Mean and standard deviation of the regular error latency for the overlap design**Таблица 2.** Значения латентности саккад при совершении регулярных ошибок в overlap дизайне

Stimulus	Positive		Negative		Neutral*	
	M	SD	M	SD	M	SD
Low Impulsivity & High Anxiety ($n = 20$)	198.9	28.32	201.65	60.86	205.19	24.94
High Impulsivity & High Anxiety ($n = 14$)	226.71	56.89	231.54	40.29	231.74	38.9

Note: M – mean, SD – standard deviation, * p -value < 0.05.

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, * p -значение < 0.05.

Table 3. Mean and standard deviation of the regular error amplitude for the gap design**Таблица 3.** Значения амплитуды саккад при совершении регулярных ошибок в gap дизайне

Stimulus	Positive		Negative		Neutral*	
	M	SD	M	SD	M	SD
Low Impulsivity & High Anxiety ($n = 20$)	1.88	2.76	1.99	2.49	4.36	1.50
High Impulsivity & High Anxiety ($n = 14$)	1.17	2.29	1.38	1.76	3.14	1.67

Note: M – mean, SD – standard deviation, * p -value < 0.05.

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, * p -значение < 0.05.

groups in the trials with neutral stimuli ($p = 0.02$). Means and standard deviations are given in Table 2. The regular error mean latency was significantly longer for individuals with high impulsivity as compared with participants with low impulsivity ($p = 0.0105$ according to Tukey's HSD test) (fig. 2 (a)).

In the Gap design, the regular error mean amplitude varied significantly among the groups ($p = 0.033$) in response to the neutral stimuli. Means and standard deviations are given in Table 3. The

regular error mean amplitude was significantly larger for individuals with low impulsivity compared with the group with high impulsivity ($p = 0.033$ according to Tukey's HSD test) (fig. 2 (b)).

A comparison of blocks showed that eye-movement patterns differed for the Overlap design for all participants. The amplitude, velocity and latency of correct anti-saccades in Overlap block were significantly lower than in the other designs ($p < 0.001$ according to Tukey's HSD test). In opposite, express and regular error rates,

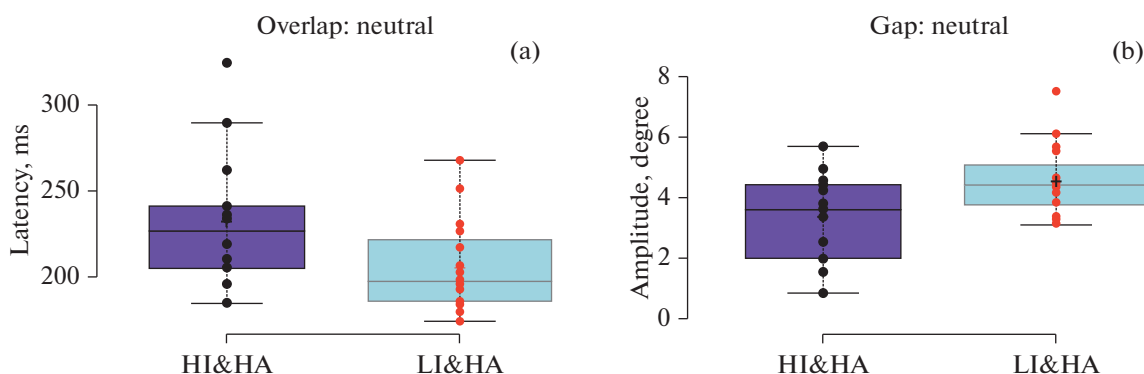


Fig. 2. Between-group comparison of saccade parameters in the trials with neutral stimuli. (a) Mean latency for regular error saccades in the Overlap design. Latencies significantly differ within both groups ($p < 0.5$). (b) Mean amplitude for regular error saccades in the Gap design. Amplitudes significantly differ within both groups ($p < 0.5$). HI&NA – high impulsivity and high anxiety group, LI&NA – low impulsivity and high anxiety group.

Рис. 2. Межгрупповое сравнение параметров саккад в пробах с нейтральными стимулами. (a) Средняя латентность для регулярных ошибок в “Overlap” дизайне. Латентность достоверно различается в обеих группах ($p < 0.5$). (b) Средняя амплитуда регулярных ошибок в “Gap” дизайне. Амплитуда значимо различается внутри обеих групп ($p < 0.5$). HI&NA – группа с высокой импульсивностью и высокой тревожностью, LI&NA – группа с низкой импульсивностью и высокой тревожностью.

the express error mean amplitude, the regular error mean amplitude, latency and velocity were higher than in the other blocks ($p < 0.001$). Moreover, values of express error mean latency ($0.001 < p < 0.01$) and express error mean velocity ($0.001 < p < 0.05$) were the largest for Overlap design and the lowest for Step design.

The Friedman test did not reveal any impact of the block order of the anti-saccade paradigm on the saccade parameters within the high impulsivity group. The task order significantly influenced the express error mean latency in response to the positive stimuli within the low impulsivity group ($p = 0.03$).

4. DISCUSSION

High anxiety and high impulsivity frequently co-occur and affect behavioral responses to emotional stimuli, especially in tasks requiring inhibitory control. We tested the hypothesis that high impulsivity (HI) might influence performance and eye-movement patterns in anti-saccade tasks with target stimuli of different emotional valence in individuals with higher anxiety (HA). For this, we compared the error rate, latency, amplitude, and velocity of correct and erroneous saccades between two groups of participants: HI&HA group and LI&HA group. To induce stronger involvement of inhibitory control, modulate attention engagement, and prevent the effect of addiction and learning, we applied three timing designs of anti-saccade tasks: Step, Gap, and Overlap. We observed a significant increase in latencies of regular error saccades on neutral stimuli in the Overlap block in the group with high impulsivity and high anxiety. This result is partially consistent with previous findings showing that participants with ADHD and OCD with high impulsivity, performed an anti-saccade task with increased anti-saccade latency compared to controls (Goto et al., 2010; Hakvoort Schwerdtfeger et al., 2012; Hu et al., 2020; Sekaninova et al., 2019). The increase in anti-saccade latency reflects the additional time processing required to inhibit the reflective saccade towards the peripheral stimulus and change the saccade program to make the antisaccade (Maruff et al., 1999). A deficit in saccadic suppression is considered to be one of the main reasons for eye-movement impairment (Hakvoort Schwerdtfeger et al., 2012; Liang, 2018; Munoz et al., 2003; Roberts et al., 2011). An imbalance between voluntary and automated saccadic impulses leads to the initiation of regular latency direction errors (Coe, Munoz, 2017). How-

ever, in our study, the higher impulsivity group did not show a significant effect on the anti-saccade latency or increased number of errors compared to the low impulsivity group. Between-group differences were observed only for the latency of erroneous saccades in response to neutral stimuli. As participants of both groups had increased trait anxiety, we may assume that observed differences in latencies of regular errors reflect specifically a combination of increased anxiety and impulsivity. Especially since the mechanisms of inhibitory control deficits in high anxiety could be the same as in high impulsivity (Liang, 2018).

In the studies of Liang et al., 2018 and Blekic et al., 2021 participants with high anxiety performed anti-saccade tasks and demonstrated correct anti-saccades with longer latency compared to controls, while the number of directional errors depended on the design of the paradigm. Our study partially reproduces these results as we showed that the error rate exceeds 25% only in the Overlap block. In the anti-saccade task, rash intention to solve the task as soon as possible, which is inherent in impulsive behavior (Levine et al., 2007), is reflected in decreased attention to the fixation stimulus and immediately following of the gaze towards or opposite to the target stimulus. Therefore, highly impulsive individuals have less difficulty shifting attention in rapidly changing conditions, such as in the Step and Gap blocks. The Overlap design allows participants to know the target stimuli in advance, but the response must be given later. Anticipation of the right time to give the response inhibits the attention shift, increasing the time for making a decision, especially where there is no emotional context. Attention dysfunction is one of the components of impulsive behavior (Bari, Robbins, 2013; Dalley et al., 2011). In the case of presentation of neutral stimuli in the Overlap block of the anti-saccade task, we observed an increase in regular error latency in the group with high impulsivity and high anxiety compared with low impulsive individuals with higher anxiety. The low semantic content of neutral stimuli might lead to a decrease in the concentration of attention associating with prolonged latencies of errors in higher impulsive individuals.

It was previously reported that correct anti-saccade and error saccade amplitude was decreased in different psychological disorders. For instance, patients with diagnosed OCD performed anti-saccade tasks with shorter saccade amplitude compared to controls (Ray et al.,

2019). Patterns of antisaccades and their relation to structural changes in the cerebral cortex were studied by Ettinger et al., 2004 in the first-episode psychosis patients showed reduced saccade amplitude and a positive correlation between its amplitude and the caudate volume (Ettinger et al., 2004). We observed that participants with high impulsivity made regular error saccades on neutral stimuli with decreased amplitude in the Gap block as compared with low impulsive individuals. The decreased amplitude of erroneous saccades in the Gap design could also reflect impulsive behavior.

Our results support previous finding showing effect of Overlap and Gap at patterns of eye-movements in the anti-saccade tasks on neutral stimuli. We did not observe the group differences in eye-movement patterns in response to emotional stimuli. The absence of differences could be explained by similarity of the anxiety level, which could affect reactions to emotional stimuli, in both groups (Chen et al., 2014; Mueller et al., 2012). However, the impulsivity level modulated responses to neutral stimuli. The timing design allows modulating engagement of attention and inhibitory control (Klein et al., 2000; Munoz et al., 2003). In the Overlap tasks, the latency of regular errors to neutral stimuli in highly impulsive individuals could increase due to the long duration of the fixation stimulus on the screen and the absence of changing events, which, in turn, reduces the concentration of attention. In the Gap task, with changing events on the screen (appearance of the target stimulus and disappearance), highly impulsive participants, even making a mistake, could quickly turn on and redirect the saccade in the right direction, which may indicate that a high level of impulsivity does not always have a negative effect on performance. Decision-making in impulsivity can be not only inefficient, as indicated in most studies, but also highly effective both in terms of speed and quality of the task solution. In further research, we would propose to classify impulsive persons by efficiency based on primary neuropsychological tests.

5. CONCLUSIONS

Our work reveals new details about eye movements not only for anxious and impulsive individuals separately but also for ones with both personal traits. All participants had a high level of trait anxiety but different levels of impulsivity. Significant differences were observed between groups in the regular error mean latency in the Overlap

block and the regular error mean amplitude in the Gap block. The Overlap effect caused longer latencies of erroneous saccades while the Gap effect produced lower amplitudes of erroneous saccades in the group with increased trait impulsivity in the tasks where neutral stimuli were used either as fixation or target stimuli. Our findings imply that different designs of the anti-saccade task can reveal specific patterns of eye movements associated with attention switching and inhibitory control in impulsive behavior in the condition of high anxiety.

FUNDING

This work is an output of a research project implemented as part of the Basic Research Program at the National Research University Higher School of Economics and was carried out in the Core Facility Center of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Supplementary materials: <https://jvnd.ru/supplemental-materials/>

REFERENCES

- Adams Z.W., Milich R., Fillmore M.T. Examining manual and visual response inhibition among ADHD subtypes. *J Abnorm. Child. Psychol.* 2010. 38 (7): 971–983.
- Arce E., Santisteban C. Impulsivity: a review. *Psicothema* 2006. 18 (2): 213–220.
- Aron A.R., Robbins T.W., Poldrack R.A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends. Cogn. Sci.* 2004. 8 (4): 170–177.
- Bakhshani N.M. Impulsivity: a predisposition toward risky behaviors. *Int. J High Risk. Behav. Addict.* 2014. 3 (2): e20428.
- Bari A., Robbins T.W. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog. Neurobiol.* 2013. 108: 44–79.
- Beauchaine T.P., Zisner A.R., Sauder C.L. Trait Impulsivity and the Externalizing Spectrum. *Annual Review of Clinical Psychology.* 2017. 13 (1): 343–368.
- Bellani M., Hatch J.P., Nicoletti M.A., Ertola A.E., Zunta-Soares G., Swann A.C., Brambilla P., Soares J.C. Does anxiety increase impulsivity in patients with bipolar disorder or major depressive disorder? *Journal of Psychiatric Research* 2012. 46 (5): 616–621.

- Cairney S., Maruff P., Vance A., Barnett R., Luk E., Currie J. Contextual abnormalities of saccadic inhibition in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Exp. Brain Res.* 2001. 141 (4): 507–518.
- Chen N.T., Clarke P.J., Watson T.L., MacLeod C., Guastella A.J. Biased Saccadic Responses to Emotional Stimuli in Anxiety: An Antisaccade Study. *PLoS One.* 2014. 9 (2): e86474.
- Cheng C.Y., Yen M.Y., Lin H.Y., Hsia W.W., Hsu W.M. Association of ocular dominance and anisometropic myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. 45 (8): 2856–2860.
- Chevrier A.D., Noseworthy M.D., Schachar R. Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 2007. 28 (12): 1347–1358.
- Chowdhury N.S., Livesey E.J., Blaszczynski A., Harris J.A. Pathological Gambling and Motor Impulsivity: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Gambl. Stud.* 2017. 33 (4): 1213–1239.
- Coe B.C., Munoz D.P. Mechanisms of saccade suppression revealed in the anti-saccade task. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017. 372 (1718).
- Corekcioglu S., Cesur E., Devrim Balaban O. Relationship between impulsivity, comorbid anxiety and neurocognitive functions in bipolar disorder. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2021. 25 (1): 62–72.
- Crean J.P., de Wit H., Richards J.B. Reward discounting as a measure of impulsive behavior in a psychiatric outpatient population. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2000. 8 (2): 155–162.
- Dalley J.W., Everitt B.J., Robbins T.W. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron.* 2011. 69 (4): 680–694.
- de Wit H. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict. Biol.* 2009. 14 (1): 22–31.
- Dickman S.J. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1990. 58 (1): 95–102.
- Duncan G.J., Dowsett C.J., Claessens A., Magnuson K., Huston A.C., Klebanov P., Pagani L.S., Feinstein L., Engel M., Brooks-Gunn J., Sexton H., Duckworth K., Japel C. School readiness and later achievement. *Dev. Psychol.* 2007. 43 (6): 1428–1446.
- Durana J.H., Barnes P.A., Johnson J.L., Shure M.B. A neurodevelopmental view of impulsivity and its relationship to the superfactors of personality. *The impulsive client.* 1993. 23–27.
- Enticott P.G., Oglhoff J.R.P., Bradshaw J.L. Associations between laboratory measures of executive inhibitory control and self-reported impulsivity. *Personality and Individual Differences* 2006. 41 (2): 285–294.
- Ettinger U., Kumari V., Chitnis X.A., Corr P.J., Crawford T.J., Fannon D.G., O’Ceallaigh S., Sumich A.L., Doku V.C., Sharma T. Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis. *Am. J. Psychiatry.* 2004. 161 (10): 1918–1921.
- Evenden J. Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *J Psychopharmacol.* 1999. 13 (2): 180–192.
- Evenden J.L. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 1999. 146 (4): 348–361.
- Eysenck H.J., Eysenck S.B.G. *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire (junior and adult).* London: Hodder and Stoughton, 1975.
- Fava M., Alpert J.E., Carmin C.N., Wisniewski S.R., Trivedi M.H., Biggs M. M., Shores-Wilson K., Morgan D., Schwartz T., Balasubramani G.K., Rush A.J. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol. Med.* 2004. 34 (7): 1299–1308.
- Fillmore M.T. Drug abuse as a problem of impaired control: current approaches and findings. *Behav. Cogn. Neurosci. Rev.* 2003. 2 (3): 179–197.
- Fineberg N.A., Potenza M.N., Chamberlain S.R., Berlin H.A., Menzies L., Bechara A., Sahakian B.J., Robbins T.W., Bullmore E.T., Hollander E. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology* 2010. 35 (3): 591–604.
- Franken I.H., van Strien J.W., Nijis I., Muris P. Impulsivity is associated with behavioral decision-making deficits. *Psychiatry Res.* 2008. 158 (2): 155–163.
- Godijn R., Theeuwes J. The relationship between exogenous and endogenous saccades and attention. Eds. Hyona J., et al. *The mind’s eye: Cognitive and applied aspects of eye movement research.* NY: Elsevier, 2003. 3–26 pp.
- Goto Y., Hatakeyama K., Kitama T., Sato Y., Kanemura H., Aoyagi K., Sugita K., Aihara M. Saccade eye movements as a quantitative measure of frontostriatal network in children with ADHD. *Brain Dev.* 2010. 32 (5): 347–355.
- Grant J.E., Kim S.W. Brain circuitry of compulsivity and impulsivity. *CNS Spectr.* 2014. 19 (1): 21–27.
- Guillen-Riquelme A., Buela-Casal G. [Meta-analysis of group comparison and meta-analysis of reliability generalization of the State-Trait Anxiety Inventory Questionnaire (STAI)]. *Rev. Esp. Salud. Pública* 2014. 88 (1): 101–112.
- Hakvoort Schwerdtfeger R.M., Alahyane N., Brien D.C., Coe B.C., Stroman P.W., Munoz D.P. Preparatory neural networks are impaired in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during the antisaccade task. *Neuroimage Clin.* 2012. 2: 63–78.
- Heeren A., Bernstein E.E., McNally R.J. Deconstructing trait anxiety: a network perspective. *Anxiety Stress Coping* 2018. 31 (3): 262–276.

- Henderson J.M., Shinkareva S.V., Wang J., Luke S.G., Olejarczyk J. Predicting cognitive state from eye movements. *PLoS One* 2013. 8 (5): e64937.
- Holmes A.J., Hollinshead M.O., Roffman J.L., Smoller J.W., Buckner R.L. Individual Differences in Cognitive Control Circuit Anatomy Link Sensation Seeking, Impulsivity, and Substance Use. *The Journal of Neuroscience* 2016. 36 (14): 4038–4049.
- Houghton G., Tipper S. A model of inhibitory mechanisms in selective attention. Eds. Dagenbach D., Carr T. H. *Inhibitory processes in attention, memory and language*. NY: Academic Press, 1994. 53–112 pp.
- Hu Y., Liao R., Chen W., Kong X., Liu J., Liu D., Maiguire P., Zhou S., Wang D. Investigating behavior inhibition in obsessive-compulsive disorder: Evidence from eye movements. *Scand. J. Psychol.* 2020. 61 (5): 634–641.
- Huang J.H., Chan Y.S. Saccade eye movement in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord. J. Psychiatry.* 2020. 74 (1): 16–22.
- Hutton S.B., Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology.* 2006. 43 (3): 302–313.
- Janmohammadi S., Haghgoo H.A., Farahbod M., Overton P.G., Pishyareh E. Effect of a visual tracking intervention on attention and behavior of children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J. Eye Mov. Res.* 2020. 12 (8).
- Julian L.J. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2011. 63 Suppl 11: S467–S472.
- Karatekin C. Eye tracking studies of normative and atypical development. *Developmental Review* 2007. 27 (3): 283–348.
- Kashdan T.B., McKnight P.E., Richey J.A., Hofmann S.G. When social anxiety disorder co-exists with risk-prone, approach behavior: investigating a neglected, meaningful subset of people in the National Comorbidity Survey-Replication. *Behav. Res. Ther.* 2009. 47 (7): 559–568.
- Klein C.H., Brügner G., Foerster F., Müller W., Schweickhardt A. The gap effect in pro-saccades and anti-saccades in psychometric schizotypes. *Biological Psychology.* 2000. 55 (1): 25–39.
- Kozak K., Lucatch A.M., Lowe D.J.E., Balodis I.M., MacKillop J., George T.P. The neurobiology of impulsivity and substance use disorders: implications for treatment. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2019. 1451 (1): 71–91.
- Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N. (2008). International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8.
- Lee T.L., Yeung M.K., Sze S.L., Chan A.S. Computerized Eye-Tracking Training Improves the Saccadic Eye Movements of Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Brain Sci.* 2020. 10 (12).
- Leigh R.J., Zee D.S. *The Neurology of Eye Movements*. Oxford University Press, 2015.
- Lev A., Braw Y., Elbaum T., Wagner M., Rassovsky Y. Eye Tracking During a Continuous Performance Test: Utility for Assessing ADHD Patients. *J. Atten. Disord.* 2022. 26 (2): 245–255.
- Levine L.E., Waite B.M., Bowman L.L. Electronic media use, reading, and academic distractibility in college youth. *Cyberpsychol. Behav.* 2007. 10 (4): 560–566.
- Liang C.W. Attentional control deficits in social anxiety: Investigating inhibition and shifting functions using a mixed antisaccade paradigm. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 2018. 60: 46–52.
- Llamas-Alonso L.A., Angulo-Chavira A.Q., Gonzalez-Garrido A.A., Ramos-Loyo J. Emotional faces modulate eye movement control on an antisaccade task. *Neuropsychologia.* 2020. 136: 107276.
- Logan G.D., Irwin D.E. Don't look! Don't touch! Inhibitory control of eye and hand movements. *Psychon. Bull. Rev.* 2000. 7 (1): 107–112.
- Logan G.D., Schachar R.J., Tannock R. Impulsivity and Inhibitory Control. *Psychological Science.* 1997. 8 (1): 60–64.
- MacKillop J., Amlung M.T., Few L.R., Ray L.A., Sweet L.H., Munafò M.R. Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2011. 216 (3): 305–321.
- Manoli A., Liversedge S.P., Sonuga-Barke E.J.S., Hadwin J.A. The Differential Effect of Anxiety and ADHD Symptoms on Inhibitory Control and Sustained Attention for Threat Stimuli: A Go/No-Go Eye-Movement Study. *J. Atten. Disord.* 2021. 25 (13): 1919–1930.
- Maruff P., Purcell R., Tyler P., Pantelis C., Currie J. Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. *Psychol. Med.* 1999. 29 (6): 1377–1385.
- Masaki K., Taketa R.M., Nakama M.K., Kawamoto C.T., Pokhrel P. Relationships Between Depressive Symptoms, Anxiety, Impulsivity and Cigarette and E-cigarette Use Among Young Adults. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* 2022. 81 (3): 51–57.
- Merz E.C., He X., Noble K.G. Pediatric Imaging, Neurocognition, and Genetics Study. Anxiety, depression, impulsivity, and brain structure in children and adolescents. *Neuroimage Clin.* 2018. 24 (20): 243–251.
- Moffitt T.E., Arseneault L., Belsky D., Dickson N., Hancox R.J., Harrington H., Houts R., Poulton R., Roberts B.W., Ross S., Sears M.R., Thomson W.M., Caspi A. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011. 108 (7): 2693–2698.
- Mueller S.C., Hardin M.G., Mogg K., Benson V., Bradley B.P., Reinholdt-Dunne M.L., Liversedge S.P.,

- Pine D.S., Ernst M.* The influence of emotional stimuli on attention orienting and inhibitory control in pediatric anxiety. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012. 53 (8): 856–863.
- Munoz D.P., Armstrong I.T., Hampton K.A., Moore K.D.* Altered control of visual fixation and saccadic eye movements in attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Neurophysiol.* 2003. 90 (1): 503–514.
- Nigg J.T.* On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol. Bull.* 2000. 126 (2): 220–246.
- Nigg J.T.* Temperament and developmental psychopathology. *J Child. Psychol. Psychiatry* 2006. 47 (3–4): 395–422.
- Nigg J.T.* Attention deficits and hyperactivity-impulsivity: what have we learned, what next? *Dev. Psychopathol.* 2013. 25 (4 Pt 2): 1489–1503.
- Osher Y., Bloch Y., Bersudsky Y.* [Personality in Euthymic Bipolar Patients as Measured by Self-Report Instruments]. *Harefuah* 2019. 158 (7): 458–462.
- Padhi A.K., Mehdi A.M., Craig K.J.* Current classification of impulse control disorder: neurocognitive Brain circuitry of compulsivity and impulsivity 5 and behavioral models of impulsivity and the role of personality. Eds. Grant J.E., Potenza M.N. *The Oxford Handbook of Impulse Control Disorders*. NY: Oxford University Press, 2012. 25–46 pp.
- Patton J.H., Stanford M.S., Barratt E.S.* Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin. Psychol.* 1995. 51 (6): 768–774.
- Perugi G., Del Carlo A., Benvenuti M., Fornaro M., Toni C., Akiskal K., Dell’Osso L., Akiskal H.* Impulsivity in anxiety disorder patients: is it related to comorbid cyclothymia? *J. Affect. Disord.* 2011. 133 (3): 600–606.
- Pishyareh E., Tehrani-Doost M., Mahmoodi-Gharaie J., Khorrami A., Rahmdar S.R.* A comparative study of sustained attentional bias on emotional processing in ADHD children to pictures with eye-tracking. *Iran J Child. Neurol.* 2015. 9 (1): 64–70.
- Ray A., Subramanian A., Chhabra H., Kommu J.V.S., Venkatsubramanian G., Srinath S., Girimaji S., Sheshadri S.P., Philip M.* Eye movement tracking in pediatric obsessive compulsive disorder. *Asian J. Psychiatr.* 2019. 43: 9–16.
- Rebetez M.M.L., Rochat L., Barsics C., Van der Linden M.* Procrastination as a Self-Regulation Failure: The Role of Impulsivity and Intrusive Thoughts. *Psychol. Rep.* 2018. 121 (1): 26–41.
- Robbins T.W., Gillan C.M., Smith D.G., de Wit S., Ersche K.D.* Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn. Sci.* 2012. 16 (1): 81–91.
- Roberts W., Fillmore M.T., Milich R.* Linking impulsivity and inhibitory control using manual and oculomotor response inhibition tasks. *Acta Psychol. (Amst)* 2011. 138 (3): 419–428.
- Robinson E.S., Eagle D.M., Economidou D., Theobald D.E., Mar A.C., Murphy E.R., Robbins T.W., Dalley J.W.* Behavioural characterisation of high impulsivity on the 5-choice serial reaction time task: specific deficits in “waiting” versus “stopping”. *Behav. Brain Res.* 2009. 196 (2): 310–316.
- Schaefer K.E., Esposito-Smythers C., Riskind J.H.* The role of impulsivity in the relationship between anxiety and suicidal ideation. *Journal of Affective Disorders* 2012. 143 (1): 95–101.
- Schall J.D., Stuphorn V., Brown J.W.* Monitoring and Control of Action by the Frontal Lobes. *Neuron.* 2002. 36 (2): 309–322.
- Sekaninova N., Mestanik M., Mestanikova A., Hamrakova A., Tonhajzerova I.* Novel approach to evaluate central autonomic regulation in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Physiol. Res.* 2019. 68 (4): 531–545.
- Siqueiros Sanchez M., Falck-Ytter T., Kennedy D.P., Bölte S., Lichtenstein P., D’Onofrio B.M., Pettersson E.* Volitional eye movement control and ADHD traits: a twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2020. 61 (12): 1309–1316.
- Subramaniam A., Danivas V., Mahavir Agarwal S., Kalmady S., Shivakumar V., Amaresha A.C., Bose A., Narayanaswamy J.C., Varambally S., Hutton S.B., Venkatasubramanian G., Gangadhar B.N.* Clinical correlates of saccadic eye movement in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2018. 259: 154–159.
- Summerfeldt L.J., Hood K., Antony M.M., Richter M.A., Swinson R.P.* Impulsivity in obsessive-compulsive disorder: comparisons with other anxiety disorders and within tic-related subgroups. *Personality and Individual Differences*. 2004. 36 (3): 539–553.
- Taylor A.J., Hutton S.B.* The effects of task instructions on pro and antisaccade performance. *Exp. Brain Res.* 2009. 195 (1): 5–14.
- Taylor C.T., Hirshfeld-Becker D.R., Ostacher M.J., Chow C.W., LeBeau R.T., Pollack M.H., Nierenberg A.A., Simon N.M.* Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder. *J. Anxiety Disord.* 2008. 22 (5): 868–876.
- Vergilino-Perez D., Fayel A., Lemoine C., Senot P., Vergne J., Dore-Mazars K.* Are there any left-right asymmetries in saccade parameters? Examination of latency, gain, and peak velocity. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012. 53 (7): 3340–3348.
- Winstanley C.A., Eagle D.M., Robbins T.W.* Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clin. Psychol. Rev.* 2006. 26 (4): 379–395.
- Zisner A., Beauchaine T.P.* Neural substrates of trait impulsivity, anhedonia, and irritability: Mechanisms of heterotypic comorbidity between externalizing disorders and unipolar depression. *Development and Psychopathology*. 2016. 28 (4pt1): 1177–1208.

ОСОБЕННОСТИ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У ВЫСОКОТРЕВОЖНЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ИМПУЛЬСИВНОСТИ ПРИ РЕШЕНИИ РАЗНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИСАККАДНОЙ ЗАДАЧИ

Г. М. Хайруллина^{1, 2, *}, Е. А. Панфилова¹, О. В. Мартынова^{1, 2}

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

²Высшая школа экономики, Москва, Россия

*e-mail: guzalkhayr@gmail.com

Введение. В зависимости от уровня импульсивности лица с повышенной тревожностью по-разному реагируют на задачи, требующие тормозного контроля. Антисаккадная задача является одним из психофизиологических подходов к оценке зрительного внимания и тормозного контроля. Это исследование было направлено на проверку гипотезы о том, что люди с высоким уровнем импульсивности и тревожности будут иметь разные модели движения глаз в задаче на антисаккады по сравнению с людьми с высокой тревожностью и низким уровнем импульсивности. **Метод.** В исследовании двадцать добровольцев с высоким уровнем тревожности и низким уровнем импульсивности и четырнадцать человек с высоким уровнем тревожности и импульсивности выполняли антисаккадные задачи в трех блоках, которые отличались способами разделения по времени появления целевого стимула (step, overlap, gap) с фиксационными и целевыми стимулами негативной, позитивной и нейтральной модальностей. Глазодвигательные паттерны записывались методом айтрекинга. **Результаты.** Значительные различия наблюдались между группами в латентности регулярных ошибок в overlap-последовательности и в амплитуде регулярных ошибок в gap-последовательности. Лица с высокой тревожностью и высокой импульсивностью совершали регулярные ошибки с большей латентностью в overlap-блоке и с меньшей амплитудой в gap-блоке только на нейтральные стимулы. **Заключение.** Наши результаты показывают, что различные схемы антисаккадной задачи способны выявлять специфические паттерны движений глаз, связанные с переключением внимания и тормозным контролем при импульсивном поведении.

Keywords: антисаккадная задача, айтрекинг, импульсивность, тревожность, тормозной контроль

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

УДК 612.82

**ПОЛОВЫЕ И ЛИНЕЙНЫЕ РАЗЛИЧИЯ
У МЫШЕЙ DISC1-L100P И C57BL/6 В УГАШЕНИИ УСЛОВНОЙ
РЕАКЦИИ ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ**

© 2023 г. Н. Д. Чижова^{1, 2, *}, К. В. Смирнова^{1, 3}, Н. И. Дубровина¹,
Т. В. Липина¹, Т. Г. Амстиславская^{1, 3, **}

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

²Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики, Новосибирск, Россия

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: chizhovand@neuronm.ru

**e-mail: amstislavskaytg@neuronm.ru

Поступила в редакцию 28.10.2022 г.

После доработки 27.01.2023 г.

Принята к публикации 27.02.2023 г.

Исследовали половые и межлинейные различия процессов обучения и угашения условной реакции пассивного избегания у самцов и самок мышей линии DISC1-L100P и контрольных мышей линии C57BL/6. Было показано, что самцы и самки мышей обеих линий хорошо обучались условной реакции пассивного избегания, но различались по угашению памяти о страхе — способности формировать новый след памяти о безопасности ранее наказуемого темного отсека установки в процедуре многократного тестирования. Обнаружен дефицит угашения условной реакции пассивного избегания у самок мышей DISC1-L100P и C57BL/6 по сравнению с самцами. Одновременно выявлены межлинейные различия в динамике угашения этой реакции у самок мышей этих линий. Показано также, что DISC1-L100P самцы отличались от контроля по времени достижения полного угашения данной реакции.

Ключевые слова: угашение, страх, условная реакция пассивного избегания, половые различия, шизофрения, мыши линий DISC1-L100P и C57BL/6

DOI: 10.31857/S004446772303005X, EDN: TTCZGH

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — психическое расстройство, сопровождающееся нарушениями восприятия, мышления, эмоциональных реакций и проявляющееся различной симптоматикой (Киренская и др., 2013). При исследовании патофизиологических механизмов шизофрении широко используются модели на животных (Clifton et al., 2018; Lipina, Roder, 2014; Uliana et al., 2018; Winship et al., 2019).

Среди множества экспериментальных моделей шизофрении наибольший интерес в последние годы вызвали генетические модели с нарушением гена *DISC1* (Disrupted-In-Schizophrenia-1, “Нарушенный при шизофрении-1”), подробно описанные в ряде обзоров (Lipina, Roder, 2014; Tomoda et al., 2016). Наиболее изучена генетическая линия мы-

шей DISC1-L100P с точечной мутацией во 2-м экзоне гена *DISC1*, приводящей к замене лейцина на пролин в позиции 100 аминокислоты протеина DISC1. Установлены следующие особенности поведения мышей DISC1-L100P: нарушения престаимпульного торможения акустической реакции вздрагивания, латентного торможения, дефицит рабочей памяти, а также гиперактивность (Clapcote et al., 2007; Walsh et al., 2012). Следует отметить, что у мышей DISC1-L100P обнаружен дефицит латентного торможения наказуемого питьевого поведения (Clapcote et al., 2007). Также показано уменьшение объема мозга на 13% и плотности дендритных шипиков на 15–20% в гиппокампе и фронтальной коре (Clapcote et al., 2007).

В работах по анализу обучения в тестах контекстуальной и сигнальной условных реакций страха у грызунов в разных моделях шизофрении получены достаточно противоречивые данные (Дубровина и др., 2017; Brown et al., 2015; Clifton et al., 2018; Olaya et al., 2018).

Угашение реакции условнорефлекторного страха заключается в формировании новой условной реакции торможения, которая соревнуется с ранее выработанным рефлексом (Bouton et al., 2021; Velasco et al., 2019). Этот процесс является одним из центральных при организации адаптивного поведения и в первую очередь подвержен изменениям при психопатологиях. В немногочисленных исследованиях на грызунах с использованием экспериментальных моделей шизофрении показан преимущественно дефицит угашения памяти о страхе (Brown et al., 2015; Clifton et al., 2018; Uliana et al., 2018).

В последние годы специальное внимание стали уделять исследованиям половых различий в связи с необходимостью индивидуального подхода к лечению шизофрении (Velasco et al., 2019; Winship et al., 2019). Известно, что у мужчин более высокая предрасположенность к такой болезни с ярко выраженными негативными симптомами, в то время как у женщин преобладают аффективные проявления. При использовании экспериментальных моделей шизофрении половые различия показаны преимущественно в поведенческих реакциях (Dachtler et al., 2016; Velasco et al., 2019; Winship et al., 2019). Исследований же половых различий в угашении условнорефлекторного страха у мышей DISC1-L100P не проводилось, хотя получены свидетельства значимой роли пола в этом процессе (Gruene et al., 2015; Ribeiro et al., 2010; Clark et al., 2019; Velasco et al., 2019; Day, Stevenson, 2020).

В связи с вышеизложенным цель настоящей работы заключалась в изучении половых и линейных особенностей угашения условной реакции пассивного избегания у мышей DISC1-L100P по сравнению с мышами C57BL/6.

МЕТОДИКА

Опыты проводили на 48 мышах линий C57BL/6 (контрольная линия) и DISC1-L100P, составивших 4 группы: 1-ая группа – самцы мышей C57BL/6 в возрасте 3–4 мес. ($n = 12$), 2-ая – самки C57BL/6, 3–4 мес.

($n = 12$), 3-ая – самцы DISC1-L100P, 3–4 мес. ($n = 12$), 4-ая – самки DISC1-L100P, 3–4 мес. ($n = 12$). Линия мышей DISC1-L100P получена в институте RIKEN (Япония) методом ENU (N-нитрозо-N-этилмочевина) – индуцированного мутагенеза на генетическом фоне мышей C57BL/6 (Clapcote et al., 2007). Животных содержали по 4 особи в клетке (OptiMice Biotech A.S.; $34 \times 29 \times 15$ см) при свободном доступе к пище и воде. Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. и “Правилами лабораторной практики”, утвержденными приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (№ 708н от 23.08.2010).

Выработку условной реакции пассивного избегания осуществляли по общепринятой методике однократного обучения в экспериментальной камере с темным и светлым отсеками в автоматизированной установке “Gemini avoidance system” (San-Diego Instruments, США). Опыт состоял из трех сессий – ознакомление с установкой (1 день), обучение (1 день) и угашение (24 дня). Мышь всегда высаживалась в освещенный отсек хвостом к открытой гильотинной двери. В сессии ознакомления животное могло свободно обследовать оба отсека установки в течение 180 с.

В день обучения дверь между отсеками закрывалась при переходе мыши в темный отсек всеми четырьмя лапами, где она получала болевое электрокожное раздражение током 0.75 мА в течение 2 с. Через 10–20 с после обучения животное переносили в домашнюю клетку. Следует отметить, что реакция на болевое раздражение (писк и прыжки) была примерно одинаковой у всех мышей.

Угашение представляет собой экспериментальную процедуру, которая включает повторяющееся многократное предъявление условного стимула (контекст экспериментальной установки), уже не сигнализирующего об опасности. В сессии угашения мышь после перехода в темный отсек переносили в домашнюю клетку. С помощью программного обеспечения Gemini автоматически регистрировался латентный период перехода в темное отделение. Латентный период перехода в день обучения отражал исходное время, характерное для реакции перехода в предпочитаемый темный отсек камеры, при тестировании через 24 ч являлся показателем выработки

условной реакции пассивного избегания, а при последующих 24 тестированиях – угашения этой реакции.

Статистическую обработку результатов из-за несоответствия нормальному распределению данных в выборках (определено по критерию Шапиро–Уилка) проводили с использованием непараметрических методов: критерием Фридмана для связанных выборок анализировали латентный период перехода в программе STATISTICA 10; далее проводили попарные сравнения этого времени между тестированиями при помощи критерия Дарбина–Коновера в программе Jamovi (версия 2.2.5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обучение условной реакции пассивного избегания проявлялось в увеличении латентного периода перехода в темную камеру при тестировании через 24 ч по сравнению с днем выработки рефлекса (рис. 1). Анализ данного показателя за эти два дня при помощи критерия Фридмана выявил эффект повторных измерений для самцов ($\chi^2 = 12$; $df = 1$; $p < 0.001$), самок ($\chi^2 = 8.33$; $df = 1$; $p < 0.01$) C57BL/6, самцов и самок мышей DISC1-L100P ($\chi^2 = 8.33$; $df = 1$; $p < 0.01$ и $\chi^2 = 12$; $df = 1$; $p < 0.001$, соответственно). Результаты свидетельствуют о том, что мыши линий DISC1-L100P и C57BL/6 хорошо обучились пассивному избеганию, так как не было достоверных различий в средних значениях латентного периода перехода между группами мышей. В то же время при анализе эффективности обучения у отдельных мышей обнаружены различия между самцами и самками обеих линий. У самцов C57BL/6 максимальный латентный период перехода регистрировался у 11 из 12 особей, у DISC1-L100P – у 6; у самок C57BL/6 – у 8, у DISC1-L100P – у 6 из 12.

На рис. 2 представлена динамика развития угашения выработанного рефлекса по мере многократного тестирования в экспериментальной установке без включения электрического раздражения при переходе мыши в темную камеру у мышей C57BL/6 и DISC1-L100P. Отчетливо видны половые различия в угашении условной реакции пассивного избегания у этих мышей. При анализе показателей латентного периода перехода в течение 24 тестирований критерием Фридмана было показано влияние повторных измерений для самцов и самок C57BL/6 ($\chi^2 = 172.50$; $df = 23$; $p < 0.001$ и $\chi^2 = 101.57$; $df = 23$; $p < 0.001$ соот-

ветственно) и самцов DISC1-L100P ($\chi^2 = 117.01$; $df = 23$; $p < 0.001$), но не для самок DISC1-L100P ($\chi^2 = 32.34$; $df = 23$; $p = 0.09$).

Последующие попарные сравнения позволили детальнее оценить зависимость половых различий в угашении от генотипа мышей. Для самок мышей обеих линий характерна задержка угашения. Так, у самок C57BL/6 снижение значений латентного периода перехода относительно уровня обучения (1-й тест после обучения) происходило при 10-м тестировании ($p < 0.001$), а у самцов начиналось с 8-го теста ($p < 0.001$). У самцов DISC1-L100P угашение начиналось с 6-го теста ($p < 0.01$). Обращает на себя внимание нестабильность процесса угашения у самок DISC1-L100P – в периоды 6–11, 13, 15, 16, 18, 20–24 дней их латентный период захода в темный отсек статистически значимо отличался от значения в первый день тестирования. Поскольку в течение всей процедуры угашения самки DISC1-L100P не достигли полного угашения реакции, мы считаем, что у этой группы мышей выявлено “нарушение” процесса угашения, хотя, возможно, более длительное тестирование позволило бы обнаружить у них и полное угашение.

Оценка времени достижения полного угашения, когда значения латентного периода перехода при тестировании не отличались от показателей в день выработки рефлекса, также является показателем межлинейных различий процесса угашения. Показано, что у самцов C57BL/6 полное угашение наступило при 10-м тестировании, а у самцов DISC1-L100P – при 6-м, что отражает ускоренное угашение у последних. У самок C57BL/6 полное угашение произошло при 17-м тесте, а у самок DISC1-L100P даже после 24 “напоминаний” контекста экспериментальной установки значения латентного периода перехода достоверно отличались от данных в день выработки рефлекса ($p < 0.05$), но были несколько ниже, чем в начале процедуры угашения. Так, у трех самок мышей DISC1-L100P максимальный латентный период (180 с) сохранился в течение всего периода тестирования (24 сут). У двух самок высокий латентный период, равный 133 и 89 с, наблюдался на 24-е сутки при регистрации максимальных значений в течение 11 и 13 дней тестирования. У одной самки снижение латентного периода происходило на 22–24-е сутки при регистрации максимального показателя в течение 19 дней тестирования. У C57BL/6

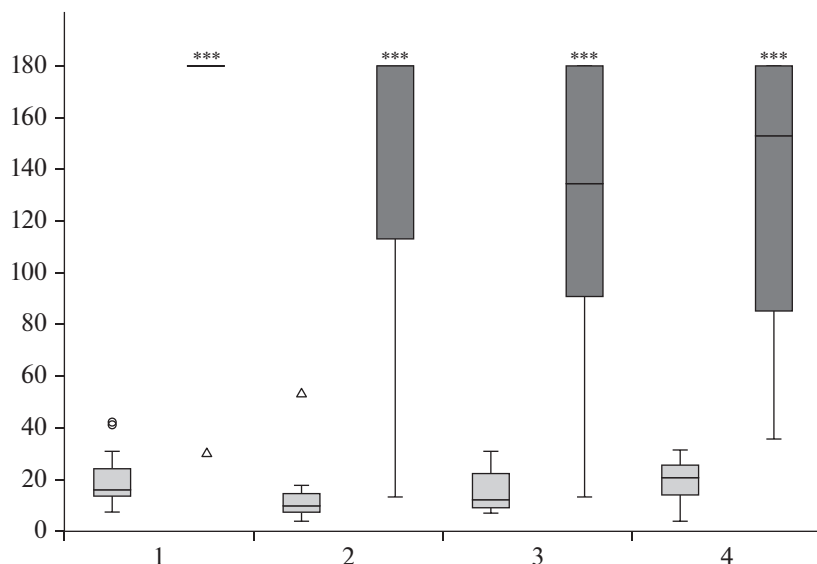


Рис. 1. Выработка условной реакции пассивного избегания у самцов и самок мышей линий DISC1-L100P и C57BL/6. Светлые прямоугольники – латентный период перехода в темный отсек в день обучения, темные – латентный период перехода в темный отсек при тестировании через 24 ч после обучения. Показаны медиана, межквартильный размах (прямоугольники) – от первого до третьего квартиля, максимальное и минимальное значение данных в пределах $1.5 \times \text{IQR}$ (усы); точки данных за пределами прямоугольников – выбросы (o) и экстремумы (Δ). По оси ординат – латентный период перехода в темный отсек, с; по оси абсцисс – группы мышей: 1 – самцы C57BL/6; 2 – самки C57BL/6; 3 – самцы DISC1-L100P; 4 – самки DISC1-L100P. *** – $p < 0.001$ по сравнению с днем обучения. *Примечание:* 11 из 12 самцов C57BL/6 показали максимальное время латентного периода перехода, и только 1 перешел на 30.8 с, из-за чего данный метод анализа рассматривает эту точку как экстремум, не учитывая ее в расчетах медианы, межквартильного размаха и усов, поэтому на графике все эти данные находятся в одной точке (180 с).

Fig. 1. Acquisition of the passive avoidance response in male and female mice of strains DISC1-L100P and C57BL/6. Light boxplots show the latent period of transition in a dark compartment in the day of training, dark gray boxplots – the step through latencies at testing in 24 hours after training (median, from the first to third quartile (box) and the lowest and highest data points still within $1.5 \times \text{IQR}$ (whiskers); data points falling outside boxes are considered outliers (o) and extremes (Δ)). On the ordinate axis – the latent period of transition to a dark compartment, s; on the abscissa axis – groups of mice: 1 – males C57BL/6; 2 – females C57BL/6; 3 – males DISC1-L100P; 4 – females DISC1-L100P. *** – $p < 0.001$ compared to the training day. *Note:* 11 out of 12 C57BL/6 males showed the maximum latency period of the transition and only 1 switched to 30.8 s, which is why this analysis method considers the point as an extremum, not taking it into account in the calculations of the median, interquartile range and whiskers, therefore, on the graph, all this data is at one point (180 s).

самок максимальный латентный период регистрировался у одной особи на 22-е и у одной – на 19-е сутки тестирования, у остальных самок наблюдалось постепенное его снижение, свидетельствующее о формировании нового следа памяти о безопасности темного отсека вплоть до полного угашения ранее выработанной УРПИ.

Таким образом, мутация DISC1-L100P приводила к ускоренному угашению условной реакции пассивного избегания у самцов, тогда как у самок она вызывала нарушение динамики процесса угашения, вплоть до полного его отсутствия за период тестирования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Один из основных результатов работы заключается в обнаруженном нами дефиците угашения пассивного избегания у самок как контрольных мышей C57BL/6, так и мышей DISC1-L100P по сравнению с самцами. Согласно исследованиям, в которых проводился анализ половых различий угашения выработанных аверсивных условных реакций по показателям замирания (фризинг), самки грызунов характеризовались замедленной скоростью формирования нового следа памяти о безопасности условного стимула (контакт, звук, свет), ранее сочетавшегося с болевым наказанием (Ribeiro et al., 2010; Clark et al., 2019; Velasco et al., 2019). Это соответ-

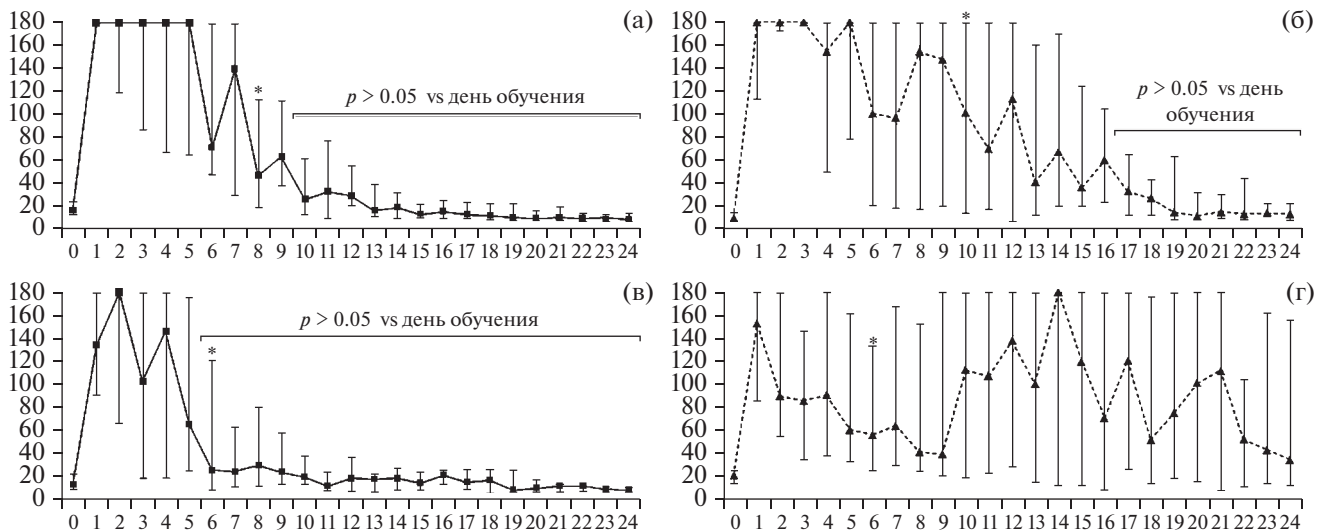


Рис. 2. Половые и межлинейные различия угашения условной реакции пассивного избегания у мышей линий DISC1-L100P и C57BL/6: (а) — самцы C57BL/6; (б) — самки C57BL/6; (в) — самцы DISC1-L100P; (г) — самки DISC1-L100P. Показаны медиана и межквартильный размах (усы). По оси ординат — латентный период перехода в темный отсек, с; по оси абсцисс — порядковый номер тестирования. * — $p < 0.05$ по сравнению с первым днем тестирования (показано только начало угашения — то есть первый такой день); также показаны дни полного угашения условной реакции пассивного избегания ($p > 0.05$ по сравнению с днем обучения).

Fig. 2. Sex and interstrain differences of the passive avoidance extinction in mice of strains DISC1-L100P and C57BL/6: (a) — males C57BL/6; (б) — females C57BL/6; (в) — males DISC1-L100P; (г) — females DISC1-L100P. Median and interquartile range (whiskers) are shown. On the ordinate axis — the latent period of transition to a dark compartment, s; on the abscissa axis — ordinal number of testing. * — $p < 0.05$ compared to the first day of testing (only the beginning of extinction is shown, that is, the first such day is marked); the days of complete extinction of passive avoidance conditioned reaction are also shown ($p > 0.05$ compared to the training day).

стует нашим данным, полученным с использованием теста условной реакции пассивного избегания на мышах двух генотипов.

Что может лежать в основе половых различий в угашении реакции пассивного избегания у мышей дикого типа и DISC1-L100P?

Можно предположить, что самки мышей обеих линий более чувствительны к болевому раздражению. Однако в немногочисленных специальных экспериментах по анализу болевой чувствительности к электрическому току на самцах и самках мышей и крыс не выявлено существенных половых различий (Greiner et al., 2019; Kelley et al., 2009).

Более вероятным представляется предположение, что дефицит угашения условной реакции пассивного избегания у самок мышей C57BL/6 и DISC1-L100P связан с предрасположенностью к сохранению реакции страха при многократном предъявлении ставшего безопасным контекста установки. Это предположение согласуется с результатами, полученными А. Кайзером и соавт. (Keiser et al.,

2017) при анализе процесса генерализации страха при воспроизведении контекстуальной условной эмоциональной реакции у самцов и самок мышей C57BL/6. Показано, что в экспрессию условнорефлекторного страха вовлечены разные мозговые структуры — у самок преимущественно базолатеральная миндалина, у самцов гиппокамп, а в его торможение — медиальная префронтальная кора, функционирование которой имеет половые различия, приводящие к более слабому подавлению реакции страха у самок (Marek et al., 2018; Park, Chung et al., 2019; Day et al., 2020; Day, Stevenson, 2020). Показано также, что у самок существенно снижена способность дифференцировать сигналы, свидетельствующие об опасности или безопасности контекста (Greiner et al., 2019), хотя есть и другие данные (Clark et al., 2019).

Нельзя исключить и вклад разной стратегии поведения грызунов при встрече с потенциальной угрозой — активной у самок и пассивной у самцов, как было показано в разных

поведенческих и когнитивных тестах (Colom-Lapetina et al., 2019; Greiner et al., 2019; Gruene et al., 2015).

Существенным результатом работы является выявленное у самцов DISC1-L100P более быстрое достижение полного угашения по сравнению с контрольными самцами, что оказалось неожиданным, поскольку у самцов грызунов в других моделях шизофрении исследователи регистрировали задержку угашения аверсивных условных реакций (Brown et al., 2015; Clifton et al., 2018; Uliana et al., 2018). Можно предположить, что различия в угашении у самцов DISC1-L100P и C57BL/6 отражает их различия и в поведенческих реакциях. Известно, что самцы DISC1-L100P отличаются от контроля повышенной двигательной активностью, сниженной амплитудой акустической реакции вздрагивания (startle), свидетельствующей о менее выраженном проявлении страха (Clapcote et al., 2007; Walsh et al., 2012).

Относительно межлинейных различий в угашении памяти о страхе у самок мышей C57BL/6 и DISC1-L100P необходимо отметить неравнозначность времени сохранения условной реакции пассивного избегания. У самок дикого типа после 10-го тестирования след памяти о наказании в “опасном” при обучении отсеке установки не воспроизводился в результате формирования нового следа памяти о безопасности темного отсека. У самок DISC1-L100P экспрессия условнорефлекторной реакции страха продолжалась до 24-го тестирования.

Какие особенности поведения у самок этих линий мышей могут быть причиной таких различий?

Поскольку угашение развивается параллельно с процессом привыкания, то не исключено, что более сильный дефект угашения у самок DISC1-L100P по сравнению с C57BL/6 обусловлен генетически детерминированными различиями в привыкании к окружающей обстановке. Известно, что у мышей DISC1-L100P, независимо от пола, отмечался дефицит престаимпульного торможения акустической реакции вздрагивания и латентного торможения, свидетельствующий о нарушении переключения внимания и, как следствие, снижении способности формировать новую ассоциацию (Clapcote et al., 2007; Walsh et al., 2012). Кроме того, возможной причиной разной длительности процесса уга-

шения у самок DISC1-L100P и C57BL/6 мышей может быть их различная тревожность. Косвенным подтверждением этому служат данные о повышенной тревожности у самок мышей DISC1^{D453G}, сходных по поведенческим реакциям с DISC1-L100P, относительно контрольных (Dachtler et al., 2016). При визуальном наблюдении мы отмечаем, что реакции страха в виде дрожания всем телом и частых ударов хвостом проявлялись больше у самок DISC1-L100P.

Итак, приходится признать, что дать точный ответ, с какими особенностями поведенческого статуса мышей DISC1-L100P и C57BL/6 связаны половые и межлинейные различия в угашении условной реакции пассивного избегания, ни литературные, ни наши данные не позволяют. Ясно, что проблема анализа феномена угашения памяти о страхе у самок и самок мышей на моделях шизофрении требует мультидисциплинарного подхода.

ВЫВОДЫ

1. Половые различия в динамике угашения у мышей DISC1-L100P и C57BL/6 заключались в достоверно более длительном сохранении воспроизведения условной реакции пассивного избегания у самок по сравнению с самцами.

2. Межлинейные различия наиболее значимыми были между самками мышей DISC1-L100P и C57BL/6 и проявились в дефиците угашения условной реакции пассивного избегания у самок DISC1-L100P.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дубровина Н.И., Храпова М.В., Липина Т.В.* Особенности формирования памяти о страхе у мышей с депрессивно- и шизофрено-подобным фенотипами: влияние пола и возраста. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 2017. 103 (1): 10–21.
- Киренская А.В., Сторожева З.И., Мямлин В.В., Ткаченко А.А.* Концепция эндофенотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2013. 63 (6): 625–642.
- Bouton M.E., Maren S., McNally G.P.* Behavioral and Neurobiological Mechanisms of Pavlovian and Instrumental Extinction Learning. *Physiol Rev.* 2021. 01 (2): 611–681.
- Brown J.A., Ramikie T.S., Schmidt M.J., Báldi R., Garbett K., Everheart M.G., Warren L.E., Gellért L.,*

- Horváth S., Patel S., Mirnics K.* Inhibition of parvalbumin-expressing interneurons results in complex behavioral changes. *Mol. Psychiatry.* 2015. 20 (12): 1499–1507.
- Clapcote S.J., Lipina T.V., Millar J.K., Mackie S., Christie S., Ogawa F., Lerch J.P., Trimble K., Uchiyama M., Sakuraba Y., Kaneda H., Shiroishi T., Houslay M.D., Henkelman R.M., Sled J.G., Gondo Y., Porteous D.J., Roder J.C.* Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron.* 2007. 54 (3): 387–402.
- Clark J.W., Drummond S.P.A., Hoyer D., Jacobson L.H.* Sex differences in mouse models of fear inhibition: Fear extinction, safety learning, and fear-safety discrimination. *Br. J. Pharmacol.* 2019. 176 (21): 4149–4158.
- Clifton N.E., Thomas K.L., Hall J.* The effect of ketamine on the consolidation and extinction of contextual fear memory. *J. Psychopharmacol.* 2018. 32 (2): 156–162.
- Colom-Lapetina J., Li A.J., Pelegrina-Perez T.C., Shansky R.M.* Behavioral diversity across classic rodent models is sex-dependent. *Front. Behav. Neurosci.* 2019. 13: 45.
- Dachtler J., Elliott C., Rodgers R.J., Baillie G.S., Clapcote S.J.* Missense mutation in DISC1 C-terminal coiled-coil has GSK3 β signaling and sex-dependent behavioral effects in mice. *Sci. Rep.* 2016. 6: 18748.
- Day H.L.L., Stevenson C.W.* The neurobiological basis of sex differences in learned fear and its inhibition. *Eur. J. Neurosci.* 2020. 52 (1): 2466–2486.
- Day H.L.L., Suwansawang S., Halliday D.M., Stevenson C.W.* Sex differences in auditory fear discrimination are associated with altered medial prefrontal cortex function. *Sci. Rep.* 2020. 10 (1): 6300.
- Greiner E.M., Müller I., Norris M.R., Ng K.H., Sangha S.* Sex differences in fear regulation and reward-seeking behaviors in a fear-safety-reward discrimination task. *Behav. Brain Res.* 2019. 368: 111903.
- Gruene T.M., Flick K., Stefano A., Shea S.D., Shansky R.M.* Sexually divergent expression of active and passive conditioned fear responses in rats. *Elife.* 2015. 4. pii: e11352.
- Keiser A.A., Turnbull L.M., Darian M.A., Feldman D.E., Song I., Tronson N.C.* Sex differences in context fear generalization and recruitment of hippocampus and amygdala during retrieval. *Neuropsychopharmacology.* 2017. 42 (2): 397–407.
- Kelley J.B., Balda M.A., Anderson K.L., Itzhak Y.* Impairments in fear conditioning in mice lacking the nNOS gene. *Learn. Mem.* 2009. 16 (6): 371–378.
- Lipina T.V., Roder J.C.* Disrupted- In-Schizophrenia-1 (DISC1) interactome and mental disorders: impact of mouse models. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. 45: 271–294.
- Marek R., Xu L., Sullivan R.K.P., Sah P.* Excitatory connections between the prelimbic and infralimbic medial prefrontal cortex show a role for the prelimbic cortex in fear extinction. *Nat. Neurosci.* 2018. 21 (5): 654–658.
- Olaya J.C., Heusner C.L., Matsumoto M., Sinclair D., Kondo M.A., Karl T., Shannon Weickert C.* Overexpression of neuregulin 1 type III confers hippocampal mRNA alterations and schizophrenia-like behaviors in mice. *Schizophr. Bull.* 2018. 44 (4): 865–875.
- Park K., Chung C.* Systemic Cellular Activation Mapping of an Extinction-Impaired Animal Model. *Front. Cell. Neurosci.* 2019. 13: 99.
- Ribeiro A.M., Barbosa F.F., Godinho M.R., Fernandes V.S., Munguba H., Melo T.G., Barbosa M.T., Eufrazio R.A., Cabral A., Izidio G.S., Silva R.H.* Sex differences in aversive memory in rats: possible role of extinction and reactive emotional factors. *Brain Cogn.* 2010. 74 (2): 145–151.
- Tomoda T., Sumitomo A., Jaaro-Peled H., Sawa A.* Utility and validity of DISC1 mouse models in biological psychiatry. *Neuroscience.* 2016. 321: 99–107.
- Uliana D.L., Resstel L.B.M., Grace A.A.* Fear extinction disruption in a developmental rodent model of schizophrenia correlates with an impairment in basolateral amygdala-medial prefrontal cortex plasticity. *Neuropsychopharmacology.* 2018. 43 (12): 2459–2467.
- Velasco E.R., Florido A., Milad M.R., Andero R.* Sex differences in fear extinction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. 103: 81–108.
- Walsh J., Desbonnet L., Clarke N., Waddington J.L., O'Tuathaigh C.M.* Disruption of exploratory and habituation behavior in mice with mutation of DISC1: an ethologically based analysis. *J. Neurosci. Res.* 2012. 90 (7): 1445–1453.
- Winship I.R., Dursun S.M., Baker G.B., Balista P.A., Kandratavicius L., Maia-de-Oliveira J.P., Hallak J., Howland J.G.* An overview of animal models related to schizophrenia. *Can. J. Psychiatry.* 2019. 64 (1): 5–17.

SEX AND STRAIN DIFFERENCES BETWEEN DISC1-L100P AND C57BL/6 MICE IN PASSIVE AVOIDANCE CONDITIONING DEFINATION

N. D. Chizhova^{a, b, #}, K. V. Smirnova^{a, c}, N. I. Dubrovina^a, T. V. Lipina^a, and T. G. Amstislavskaya^{a, c, ##}

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

^b*Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia*

^c*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

[#]*e-mail: chizhovand@neuronm.ru*

^{##}*e-mail: amstislavskayatg@neuronm.ru*

Sex and strain differences in the passive avoidance learning and extinction in male and female of DISC1-L100P mice and wild-type control mice were investigated. It was shown that male and female mice of both strains were well trained in the conditioned response of passive avoidance, but differed in fear memory extinction, the ability to form a new memory trace about the safety of the previously punished dark compartment of apparatus in the procedure of repeated testing. There was a deficit of fear memory extinction in females of DISC1-L100P and C57BL/6 mice compared to males. At the same time, interstrain differences in the dynamics of passive avoidance extinction in female mice of these strains were revealed. Results also showed that DISC1-L100P males differed from C57BL/6 in terms of the time to achieve complete extinction of this reaction.

Keywords: extinction, fear, passive avoidance, sex differences, schizophrenia, DISC1-L100P, C57BL/6, mice