

ISSN 0044-4677

Том 73, Номер 5

Сентябрь - Октябрь 2023



ЖУРНАЛ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

имени И.П. Павлова



www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 73, номер 5, 2023

Обзоры и теоретические статьи

Координирующая роль актинового цитоскелета в кратковременной нейросетевой пластичности с участием возбуждающих и тормозных синапсов

И. В. Кудряшова

579

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Базовая и суперординатная категоризация изображений. Влияние степени конгруэнтности и временных параметров предъявления предшествующего стимула

Н. Ю. Герасименко, А. Б. Кушнир, Е. С. Михайлова

606

Увеличение пиковой частоты альфа-ритма ЭЭГ при предъявлении собственного имени во время глубокой анестезии

*Г. В. Портнова, А. О. Канцера, Л. Б. Окнина, Д. И. Пицхелаури,
В. В. Подлепич, Я. О. Вологодина, Е. Л. Машеров*

622

Половые различия селективного слухового внимания при дихотическом прослушивании различной степени сложности: данные фМРТ-исследования

Л. А. Майорова, А. Б. Кушнир

637

Пупиллометрия в оценке психоэмоционального состояния и когнитивных функций человека

М. А. Кутлубаев, Д. Р. Шагиева, Г. И. Каримова, А. И. Измалкова, А. В. Мячиков

651

Пространственно-временные паттерны кортико-мышечного взаимодействия при локомоции

С. А. Моисеев, Р. М. Городничев

666

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

Особенности удержания в рабочей памяти цветных и монохромных изображений у обезьян *Macaca mulatta*

Д. Н. Подвигина, Л. Е. Иванова, А. К. Хараузов

680

Вклад эпигенетических механизмов в формирование, поддержание и реконсолидацию долговременной пищевой аверсивной памяти виноградной улитки

А. Б. Зюзина, П. М. Балабан

688

Методика

Поиск оптимальных значений параметров пакета анализа данных кальциевой визуализации Minian с использованием модельных данных

*А. И. Ерофеев, М. В. Петрушан, Л. В. Лысенко, Е. К. Винокуров,
О. Л. Власова, И. Б. Безпрозванный*

704

Contents

Vol. 73, No. 5, 2023

Reviews and theoretical articles

- Coordinating role of actin cytoskeleton in short-term plasticity of neural ensembles involving excitatory and inhibitory synapses
I. V. Kudryashova 579
-

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

- Basic and superordinate image categorization. Influence of the congruence degree and temporal parameters of previous stimulus presentation
N. Yu. Gerasimenko, A. B. Kushnir, and E. S. Mikhailova 606
- Increase of intracranial EEG alpha peak frequency as a response to the own-name stimulus during general anesthesia in eleven patients with brain tumors
G. V. Portnova, A. O. Kantserova, L. B. Oknina, D. I. Pitskhelauri, V. V. Podlepich, Ya. O. Vologdina, and E. L. Masherov 622
- Sex differences in selective auditory attention during dichotic listening with different levels of complexity: an fMRI study
L. A. Mayorova and A. B. Kushnir 637
- Pupillometry in the assessment of emotional state and cognitive functions in human
M. A. Kutlubaev, D. R. Shagieva, G. I. Karimova, A. I. Izmalkova, and A. V. Myachikov 651
- Spatio-temporal patterns of cortical-muscular interaction during locomotion
S. A. Moiseev and R. M. Gorodnichev 666
-

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

- Working memory of *Macaca mulatta* monkeys for color and monochrome images
D. N. Podvigina, L. E. Ivanova, and A. K. Harauzov 680
- The contribution of epigenetic mechanisms to the formation, maintenance and reconsolidation of the long-term food aversive memory in terrestrial snail
A. B. Zuzina and P. M. Balaban 688
-

Methods

- On optimizing miniscope data analysis with simulated data: a study of parameter optimization in the Minian analysis pipeline
A. I. Erofeev, M. V. Petrushan, L. V. Lysenko, E. K. Vinokurov, O. L. Vlasova, and I. B. Bezprozvanny 704
-
-

ОБЗОРЫ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 612.822.3

КООРДИНИРУЮЩАЯ РОЛЬ АКТИНОВОГО ЦИТОСКЕЛЕТА
В КРАТКОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОСЕТЕВОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ
С УЧАСТИЕМ ВОЗБУЖДАЮЩИХ И ТОРМОЗНЫХ СИНАПСОВ

© 2023 г. И. В. Кудряшова*

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

*e-mail: iv_kudryashova@mail.ru

Поступила в редакцию 19.04.2023 г.

После доработки 20.06.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Проблема частотного кодирования тесно связана с исследованиями механизмов участия тормозных интернейронов в нейросетевой пластичности. В работе изложены основные принципы интеграции тормозных интернейронов в формирование пространственно-временного паттерна активности нейронов при обработке сигнала. Анализируются современные представления о динамическом характере синаптических реакций и их нестабильности в ходе текущей активности. Представленные результаты свидетельствуют о том, что кратковременная пластичность осуществляется в тесном взаимодействии возбуждающих и тормозных синапсов. Обсуждается влияние тормозных потенциалов на активность внутриклеточных посредников, влияющих на динамику постсинаптических модификаций возбуждающих и тормозных синапсов. К настоящему времени многое известно о молекулярных механизмах таких модификаций, однако никаких концептуальных представлений о ключевых факторах, объединяющих реакции внутриклеточного сигналинга в единую систему, обеспечивающую сбалансированность и “адаптивность” модификаций возбуждающих и тормозных синапсов, до сих пор не предлагалось. Приводятся аргументы в пользу координирующей роли актинового цитоскелета. Предполагается, что источником постсинаптических модификаций тормозных синапсов является быстрая адаптация актинового цитоскелета и ассоциированных с ним белков к любым отклонениям от оптимального баланса между возбуждением и торможением.

Ключевые слова: кратковременная пластичность, тормозный контроль, актиновый цитоскелет, дестабилизация синапсов, латеральная диффузия ГАМК_A-рецепторов

DOI: 10.31857/S0044467723050052, EDN: VUPNYQ

Общепринято, что способность нейронов реагировать на афферентный сигнал определяется эффективностью проведения в возбуждающих синапсах. Вместе с тем локальные микросети, состоящие из комплекса интернейронов и глиальных клеток, контролируют межнейронные взаимодействия в онлайн-режиме и тесно связаны с функцией настройки, а возможно, и управления распространением сигнала. Фактически такая микросеть представляет собой единый модуль обработки информации, где свойства каждого из участников, включая эффективность возбуждающих и тормозных синапсов, могут подстраиваться в ходе текущей активности для нужд приспособительной деятельности.

Очевидно, что функциональные свойства образующих микроячеек и их влияние на эффективность проведения возбуждающих синапсов формируются на основе индивидуального опыта, однако закономерности их системного преобразования при долговременной и кратковременной пластичности не всегда достаточно изучены. В данной работе основное внимание уделяется взаимодействию перестроенной активности возбуждающих и тормозных синапсов. Предполагается, что в качестве одного из ключевых системообразующих (и преобразующих) факторов могут выступать внутриклеточные сети, образованные акти-

новым цитоскелетом. Дальнейшее развитие представлений о нейросетевой пластичности открывает новые возможности для понимания механизмов обучения и памяти.

1. СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВОЗБУЖДАЮЩЕЙ И ТОРМОЗНОЙ ИННЕРВАЦИИ ПОСТСИНАПТИЧЕСКОГО НЕЙРОНА

К процессингу сигнала могут иметь отношение более десяти типов и тридцати подтипов тормозных интернейронов, связанных между собой и с пирамидными клетками основного пути (Gandolfi et al., 2020). Многообразие их функций в нейросетевой пластичности определяется расположением тормозных синапсов в системе образующих функциональный ансамбль нейронов. Особенности тормозной иннервации обеспечивают специфичные для разных структур мозга функции. Влияние тормозных интернейронов на активацию каждой из клеток системы зависит от расположения синапсов (Bloss et al., 2016). Как правило, тормозные синапсы на соме, дендритах и аксо-аксональные контакты принадлежат разным типам интернейронов (Klausberger, 2009).

1.1. Тормозные синапсы на дендритах пирамидных нейронов. Для нестабильных сетей “обучающихся” систем нейронов с высоким адаптационным потенциалом особое значение приобретают синапсы, расположенные на дендритах (Bloss et al., 2016). На дендритах оканчиваются до 90% всех тормозных входов к пирамидным нейронам наиболее важных для обучения отделов гиппокампа (Klausberger, 2009). Тормозные синапсы дендритного ствола шунтируют проведение возбуждения не менее эффективно, чем аксо-аксональные контакты (Gidon, Segev, 2012). От их эффективности зависит возбудимость и порог активации постсинаптического нейрона (Klausberger, 2009). Снижение эффективности тормозных влияний, так же как и синаптическая потенциация, увеличивает вероятность генерации потенциала действия и, следовательно, изменение реакции на сигнал может объясняться суммарным действием этих двух факторов. Иногда пропускная способность нейрона может меняться с преобладанием или даже исключительно за счет тормозных модификаций. Кроме того, тормозные потенциалы ограничивают возможность генерации потенциала действия определенным интерва-

лом времени, тем самым обеспечивая фильтрацию входных сигналов и частотно-временной паттерн реакции (Willadt et al., 2013). Вместе с тем многочисленные синапсы оканчиваются преимущественно на дендритных отростках. Поэтому суммарный результат активации возбуждающих и тормозных входов может сильно различаться в разных участках дендритов одного и того же нейрона (Gidon, Segev, 2012; Willadt et al., 2013).

1.2. Бисинаптическое торможение (рис. 1). Возбуждающий сигнал, поступающий к пирамидным нейронам ассоциативных отделов мозга, нередко сопровождается одновременной активацией тормозных интернейронов. Их синапсы оканчиваются на дендритах и соме тех же пирамидных клеток (Willadt et al., 2013; Bartley, Dobrunz, 2015). Соответственно, афферентный сигнал генерирует комплексный постсинаптический потенциал, который состоит из первоначального ВПСП, на фоне которого развивается более поздний ТПСП. Начало бисинаптического тормозного потенциала приходится на момент времени, когда моносинаптический ВПСП не достигает своего максимума, так что гиперполяризация постсинаптического нейрона сокращает величину и длительность возбудительной реакции (Willadt et al., 2013). Из этого следует, что простое измерение амплитуды ВПСП является недостаточно информативным методом для исследования всего многообразия лежащих в основе запоминания модификаций. Очевидно, что суммарный постсинаптический потенциал может модифицироваться по разным причинам, в том числе не исключая постоянство эффективности возбуждающих синапсов. При достаточно интенсивной активации, вызывающей спайковый разряд пирамидных нейронов, импульсация, поступающая по возвратным коллатералям, приводит к повторной активации тормозных интернейронов. Благодаря такой системе связей и их разной эффективности формируется специфический пространственно-временной паттерн реакции на афферентный сигнал.

2. НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СИНАПСОВ В УСЛОВИЯХ АФФЕРЕНТНОГО ПРИТОКА

Возбуждающие и тормозные связи формируются в онтогенезе под влиянием индивидуального опыта и обеспечивают относительную стабильность реакции на афферентный сиг-

нал. При этом индивидуальные синапсы демонстрируют, как правило, функциональную нестабильность, постоянно подстраиваясь к текущим условиям афферентного притока. Их эффективность непостоянна и может быстро меняться, в том числе, кратковременные модификации в ходе афферентной импульсации преобразуют частотно-временные характеристики реакции на сигнал.

2.1. Частотная фасилитация и депрессия. В естественных условиях реакция пресинаптического нейрона на афферентный сигнал редко ограничивается единственным потенциалом действия. Остаточные явления от каждого из них сохраняются до нескольких десятков миллисекунд, меняя эффективность синаптического проведения при повторной активации. К наиболее изученным механизмам кратковременного увеличения амплитуды ответа относится пресинаптическая фасилитация (Jackman, Regehr, 2017). Кальций, входящий в пресинапс при генерации потенциала действия и стимулирующий выброс медиатора, удаляется не сразу, взаимодействуя с чувствительными к кальцию пресинаптическими белками, активация которых способствует закориванию и увеличению проводимости кальциевых каналов и ускоряет восстановление доступного пула секреторных везикул (Jackman, Regehr, 2017). Наблюдаемое при этом увеличение секреции медиатора постепенно восстанавливается до исходного уровня в течение 20–200 мс в соответствии с кинетикой изменения остаточного кальция. Одновременно с этим другие Ca^{2+} -сенсоры могут инактивировать пресинаптические кальциевые каналы, тем самым снижая выброс медиатора при повторной активации пресинаптического волокна (Jackman, Regehr, 2017; Mochida, 2019). В зависимости от частотных характеристик входного сигнала механизмы кратковременной депрессии дополняются инактивацией пресинаптических потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов в течение рефрактерного периода сразу после спайкового разряда пресинаптической клетки, а также скоростью восстановления запасов медиатора в наиболее активных синапсах (Jackman, Regehr, 2017). Постсинаптические механизмы кратковременной депрессии могут быть связаны с десенситизацией и латеральной диффузией постсинаптических рецепторов (Mele et al., 2019). Все эти механизмы сосуществуют в каждом из синапсов, и от степени их участия

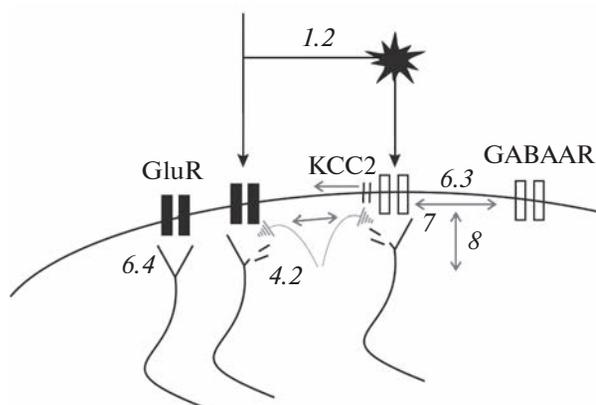


Рис. 1. Постсинаптические механизмы, обеспечивающие согласованность модификаций возбуждающих и тормозных синапсов на фоне деполимеризации актина. GluR – глутаматные рецепторы, GABAAR – ГАМК_A рецепторы. KCC2 – K-Cl транспортеры. Стрелками указано направление реакций. Все объяснения в соответствующих разделах основного текста, указанные на схеме цифрами.

Fig. 1. Possible mechanisms of concerted postsynaptic modifications in excitatory and inhibitory synapses during actin depolymerization. GluR – glutamate receptors, GABAAR – GABA_A receptors, KCC2 – K-Cl transporters. Arrows indicate the direction of reactions. All the explanations are in the corresponding sections with the numeration presented in the scheme.

зависит характер кратковременных модификаций (Большаков, Розов, 2014; Bartley, Dobrunz, 2015; Jackman, Regehr, 2017; Валиуллина-Рахматуллина и др., 2019).

2.2. Вариабельность частотных характеристик. Хотя индивидуальные синапсы настроены преимущественно на фасилитацию или депрессию, разные свойства кратковременной пластичности могут быть обнаружены в популяции однородных синапсов и даже в ответвлениях одних и тех же нейронов. (Klug et al., 2012). Это, по-видимому, объясняется разным соотношением участвующих в реакции механизмов кратковременной фасилитации и депрессии. Независимость динамики кратковременных модификаций индивидуальных синапсов от сомы и друг от друга дает основание предполагать, что динамическое равновесие разных механизмов кратковременной пластичности формируется в ходе индивидуального опыта (Klug et al., 2012). В частности, создаваемый при этом специфический молекулярный профиль синапса определяет воспроизведение не только пространственного, но и частотно-временного паттерна активации

ции вовлеченных в поведенческий акт нейронов. При этом нельзя, по-видимому, не учитывать роль системных факторов и, в частности, влияние других медиаторных систем на динамику внутриклеточного кальция и посттрансляционные модификации участвующих в реакции белков (Chiu et al., 2019; Mele et al., 2019; Runge et al., 2020). Развитие модификаций может зависеть от особенностей глутаматергических, холинергических, дофаминергических и других модулирующих влияний (Mele et al., 2019).

3. ВКЛАД ТОРМОЗНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ В ФОРМИРОВАНИЕ ПАТТЕРНОВ СИНАПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Тематика данного обзора ограничивается обсуждением закономерностей динамического взаимодействия глутаматергических и ГАМКергических синапсов, которые являются ведущими партнерами в нейросетевой пластичности. Каждый тормозный интернейрон иннервирует большое число пирамидных нейронов, причем терминали одного и того же аксона имеют разную вероятность выброса ГАМК, что создает специфический пространственный паттерн не только активации нейронов, но и кратковременной и долговременной пластичности (Hayama et al., 2013). Существенный вклад в комплексную обработку сигнала вносят тормозные синапсы, расположенные на дендритах (Bloss et al., 2016; Ravasenga et al., 2022). Исключительная роль этих синапсов связана с дифференцированным влиянием на возбудимость разных дендритных компартментов постсинаптического нейрона. С точки зрения развиваемых в данной работе представлений особый интерес вызывают тормозные синапсы, расположенные на дендритных шипиках (Chiu et al., 2013; Pizzarelli et al., 2020; Ravasenga et al., 2022). Их функции не ограничиваются кратковременным подавлением активности на фоне генерируемых тем же сигналом полисинаптических ТПСП (Willadt et al., 2013; Bartley, Dobrunz, 2015). Одновременно с этим генерируемые тормозными синапсами дендритные потенциалы меняют молекулярный фон, на котором происходит дальнейшее развитие модификаций (Chiu et al., 2013).

3.1. Влияние на кальций-зависимую пластичность. Активация ключевых для синаптической пластичности ферментов происходит при изменении внутриклеточного содержания

кальция, а кальциевый сигнал дендритных шипиков контролируется соматостатин-содержащими тормозными интернейронами (Horn, Nicoll, 2018). Активация тормозных входов ограничивает приток кальция в дендритные компартменты и, в частности, в шипики (Mullner et al., 2015). В том числе ТПСП может тормозить вход кальция по NMDA-каналам, для открытия которых необходима деполяризация. Это обеспечивает защиту от случайных и нежелательных модификаций и может хотя бы частично компенсировать зависимость от потенциально разной величины кальциевого сигнала исходно высокоэффективных и низкоэффективных синапсов.

Одним из факторов, способствующих проторению синапсов, считается сочетание их активации с генерацией потенциалов действия в постсинаптическом нейроне. Очевидно, что бисинаптический ТПСП снижает вероятность генерации постсинаптического потенциала действия в наиболее ответственный с точки зрения образования ассоциативной связи период. И, следовательно, все способствующие растормаживанию сигналы стимулируют более активный вход кальция и NMDA-зависимую пластичность, включая все те динамические процессы, которые происходят в ходе текущей активности (Hayama et al., 2013; Wang, Maffei, 2014; Кудряшова, 2015; Gandolfi et al., 2020). Обращает на себя внимание тот факт, что депрессия тормозных потенциалов возникает не только в активируемых, но и в соседних синапсах (Gandolfi et al., 2020; Ravasenga et al., 2022), что способствует развитию ассоциативных перестроек возбуждающих синапсов. С другой стороны, пластичность, связанная с участием проницаемых для Ca^{2+} субъединиц AMPA-рецепторов, облегчается при гиперполяризации и ослабляется при деполяризации постсинаптических нейронов (Kullmann et al., 2012). К тому же активность ГАМКергических синапсов, по некоторым данным, имеет отношение к процессу созревания шипиков (Jacob et al., 2009).

3.2. Пластичность тормозных синапсов. Выступая в качестве ограничителя длительного поддержания модификаций, которые происходят при активации возбуждающих синапсов (Кудряшова, 2015; Gandolfi et al., 2020), тормозные синапсы и сами реагируют на изменение уровня активации нейронов (Kullmann et al., 2012; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020; Ravasenga et al., 2022). В соответствии с пространственно-временным рас-

пределением внутриклеточного кальция активация провоцирует комплекс сопряженных модификаций возбуждающих и тормозных синапсов (Kullmann et al., 2012; Bannai et al., 2015; Chiu et al., 2019; Mele et al., 2019; Gandolfi et al., 2020). Тип реакции зависит от величины и источника кальциевого сигнала (Kullmann et al., 2012; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020; Gravielle, 2021; Chapman et al., 2022; Ravasenga et al., 2022). Пластичность тормозных синапсов складывается из комплекса пресинаптических и постсинаптических модификаций (Kullmann et al., 2012; Большаков, Розов, 2014; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020). И те и другие могут приводить к потенциации или депрессии тормозных потенциалов, включая долговременные и кратковременные модификации (Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2015; Hennequin et al., 2017; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020; Chapman et al., 2022; Ravasenga et al., 2022). Наличие общих посредников определяет сбалансированность модификаций возбуждающих и тормозных синапсов (Розов с соавт., 2017).

3.3. Регуляция баланса возбуждения и торможения. Кратковременные модификации эффективности тормозных синапсов чаще всего связывают с их реакцией на изменение уровня активности (Hennequin et al., 2017; Chiu et al., 2019; Chapman et al., 2022). В том числе метаботропные пресинаптические и постсинаптические рецепторы реагируют на увеличение концентрации медиаторов, восстанавливая оптимальный баланс возбуждения и торможения (Hennequin et al., 2017; Wright et al., 2017; Розов с соавт., 2017; Chiu et al., 2019; Gandolfi et al., 2020). К постсинаптическим механизмам “гомеостатической” кратковременной депрессии тормозных потенциалов относятся десенситизация постсинаптических ГАМК_A-рецепторов, значение которой возрастает при продолжительной стимуляции или большом квантовом содержании выделяемого медиатора (de Luca et al., 2017; Mele et al., 2019), их латеральная диффузия, более заметная при исходно сильном торможении и насыщении рецепторов (Bannai et al., 2009; de Luca et al., 2017), а кроме того, зависимый от активации ГАМК_B-рецепторов деполяризационный сдвиг потенциала реверсии для ГАМК (Wright et al., 2017).

3.4. Растворуживание при долговременной потенциации возбуждающих синапсов. В основе активирующего влияния глутамата на эффективность тормозных синапсов лежат два, как полагают, независимых механизма, вклю-

чающих активацию метаботропных глутаматных рецепторов и, до определенной степени, активацию NMDA-рецепторов (Bannai et al., 2015; Mele et al., 2019; Chapman et al., 2022). Однако эта закономерность не соблюдается или менее заметна при слишком сильной активации NMDA-рецепторов, в том числе при индукции долговременной пластичности глутаматергических синапсов (Mapelli et al., 2016; Gandolfi et al., 2020; Chapman et al., 2022). Если учесть тот факт, что активация метаботропных глутаматных рецепторов приводит к пресинаптической потенциации тормозных синапсов (Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2015; Gandolfi 2020; Chapman et al., 2022), наблюдаемый при индукции ЛТР эффект растормаживания можно объяснить преобладающим влиянием NMDA-зависимой пластичности. Действительно, эффект растормаживания воспроизводится при простом совпадении ТПСР с деполяризацией постсинаптического нейрона (Hennequin et al., 2017; Gandolfi, 2020), что, по-видимому, исключает существенное влияние метаботропных глутаматных рецепторов. С другой стороны, при низкочастотной стимуляции бисинаптические ТПСР не совпадают с постсинаптическим разрядом, что может быть причиной их потенциации (Gandolfi et al., 2020; Chapman et al., 2022; Ravasenga et al., 2022). Максимальная потенциация тормозных синапсов развивается при частоте стимуляции около 20 Гц.

3.5. Проблема дисбаланса возбуждения и торможения при долговременной потенциации возбуждающих синапсов. В целом, реакция на индуцирующие пластичность сигналы состоит из целого комплекса разнонаправленных модификаций. Вероятно, поэтому по изменению заведомо суммарных постсинаптических потенциалов отдельных синапсов и тем более популяции в целом не всегда удается определить степень участия гомеостатической регуляции баланса возбуждения и торможения и ее взаимодействие с другими видами пластичности. Не исключено, что активирующее влияние глутамата на тормозную передачу может быть менее заметно на фоне других пресинаптических и постсинаптических модификаций. В дополнение к противоположному влиянию метаботропных глутаматных и NMDA-рецепторов на эффективность тормозных синапсов (Chapman et al., 2022), депрессия тормозных потенциалов может быть связана с активацией потенциал-зависимых кальциевых каналов (Ravasenga et al., 2022)

или снижением числа вовлекаемых в реакцию интернейронов, поскольку одновременно с NMDA-зависимой потенциацией синапсов на пирамидных нейронах снижается эффективность синапсов, возбуждающих интернейроны бисинаптического пути (McBain, Kauer, 2009). Не менее разнообразны модификации тормозных синапсов при активации расположенных в разных компартментах ГАМК_B-рецепторов (Розов с соавт., 2017, Wright et al., 2017; Mele 2019).

Неоднозначность посттетанических модификаций дополняется разнообразием пресинаптических механизмов (McBain, Kauer, 2009; Davis, Müller, 2015; Horn, Nicoll, 2018; Валиуллина-Рахматуллина и др., 2019; Mele et al., 2019) и даже характерным для тормозной иннервации быстрым и зависимым от активности нейронов образованием новых “временных” контактов (Villa et al., 2016; Lu et al., 2017; Frias et al., 2019), наблюдаемом, в том числе, в условиях нейросетевой адаптации и обучения взрослых животных (Sprekeler, 2017; Frias et al., 2019). К тому же секреция ГАМК и возбудимость тормозных интернейронов находится под контролем разнообразных пресинаптических рецепторов, обеспечивающих множественные системные влияния (Galvez et al., 2016; Pizzarelli et al., 2020). При этом изменения в пре- и постсинапсе не обязательно совпадают. Примером является наиболее изученная холинергическая система регуляции ГАМКергического торможения, которая одновременно с пресинаптическим облегчением подавляет генерацию постсинаптического тормозного потенциала. Такая же закономерность характерна и для серотонинергических влияний. Модификации расположенных на интернейронах синапсов, в том числе и от соседних интернейронов, вносят дополнительный вклад в изменения бисинаптических тормозных потенциалов (Horn, Nicoll, 2018; Chiu et al., 2019; Pizzarelli 2020; Yap et al., 2020). К тому же даже синапсы расположенных рядом интернейронов могут существенно различаться по составу включенных в модификации механизмов (Mele et al., 2019).

Кроме того, баланс возбуждения и торможения может также нарушаться из-за вмешательства системных факторов. К ним относится холинергическая иннервация, функции которой в пластичности тормозных синапсов гиппокампа наиболее изучены. Активация холинергических входов в поле CA1 в сочетании

с деполяризацией постсинаптического нейрона увеличивает и синаптическое, и тоническое ГАМК_A-торможение даже при дефиците активации глутаматных рецепторов (Dominguez et al., 2016). Гомеостатическая пластичность включает изменение возбудимости нейронов и, как следствие, активности участвующих в пластичности тормозных синапсов потенциал-зависимых кальциевых каналов (Nanou, Catterall, 2018; Gravielle, 2021; Ravasenga et al., 2022) и протекает на фоне структурных модификаций, хотя и более заметных в условиях отклонения от нормального уровня синаптической активации (Davis, Müller, 2015; Goel et al., 2019).

3.6. Ионная пластичность как следствие гомеостатической регуляции баланса возбуждения и торможения. Более того, депрессия тормозных потенциалов, наблюдаемая при интенсивной активации и потенциации возбуждающих синапсов, может быть простым следствием сопутствующего увеличения секреции ГАМК. В частности, при высокочастотном раздражении синаптических входов этого достаточно для активации ГАМК_B-рецепторов (Wright et al., 2017). Величина ГАМК_A-тормозного потенциала определяется проводимостью каналов и потенциалом реверсии (Watanabe, Fukuda, 2015). Изменение потенциала инверсии может усиливать, ослаблять, или даже инвертировать токи, индуцируемые активацией ГАМК_A-рецепторов (Lee et al., 2011; Chamma et al., 2013; Wright et al., 2017). Такой механизм позволяет быстро и избирательно контролировать возбудимость отдельных дендритных компартментов. Появление этих потенциалов стимулирует вход кальция по потенциал-зависимым каналам L-типа, секрецию BDNF и синаптогенез. Кроме того, накопление хлора является сигналом для изменения экспрессии субъединичного состава ГАМК_A-рецепторов. Длительность поддержания таких модификаций может продолжаться более 30 минут, хотя и ограничена временем восстановления нормального баланса концентраций внутриклеточного хлора и внеклеточного калия (Wright et al., 2017). У взрослых животных деполяризационный сдвиг потенциала реверсии наблюдается при совпадении ТПСР с генерацией потенциалов действия в постсинаптическом нейроне, в том числе при высокочастотном раздражении синаптических входов, что может быть одним из механизмов растормаживания (Fiumelli et al., 2005; Marty, Llano, 2005; Wang et al., 2006; Kita-

mura et al., 2008; Lee et al., 2011; Chamma et al., 2013). Обращает на себя внимание тот факт, что деполяризационный сдвиг потенциала реверсии не ингибируется блокаторами основных для долговременной пластичности кальций-зависимых ферментов, но воспроизводится при активации ГАМК_B-рецепторов (Wright et al., 2017).

3.7. Дестабилизация синапсов. Вместе с тем определенный дисбаланс в системы регуляции при интенсивной активации NMDA-рецепторов могут вносить процессы дестабилизации синапсов (Ouyang et al., 2005; Meyer et al., 2014; Кудряшова, 2019). Имеются основания полагать, что механизмы дестабилизации синапсов тесно связаны с реорганизацией актинового цитоскелета (Honkura et al., 2008; Ouyang et al., 2005; Ramachandran, Frey, 2009; Rex et al., 2010; Yan et al., 2016; Borovac et al., 2018; Runge et al., 2020). Помимо очевидного участия в структурных модификациях (Ramachandran, Frey, 2009; Gordon-Weeks, Fournier, 2014), перепрограммирование актинового матрикса создает условия для смены молекулярного профиля и, соответственно, функционального статуса возбуждающих и тормозных синапсов (Ouyang et al., 2005).

4. ДИНАМИЧЕСКАЯ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИЯ СИГНАЛЬНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ

Одним из наиболее существенных факторов, определяющих баланс модификаций возбуждающих и тормозных синапсов, является доступность соответствующих Ca²⁺-зависимых ферментов (Mele et al., 2019; Runge et al., 2020; Chapman et al., 2022; Ravasenga et al., 2022). В модификациях тормозных синапсов участвуют кальцинейрин (Wang et al., 2003; Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010), CaMKII (Wei et al., 2004; Houston et al., 2009; Marsden et al., 2010), протеинкиназа C (Bannai et al., 2015; Mele et al., 2019; Chapman et al., 2022) и протеинкиназа A (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019), протеинфосфатазы (Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2009), фосфолипаза C (Bannai et al., 2015) и другие ферментные системы (Luscher et al., 2011; Vithani et al., 2011; Saliba et al., 2012; Bannai et al., 2015; Mele et al., 2019; Runge et al., 2020). При этом локальные флуктуации мембранного потенциала в зоне активных синапсов со-

здают предпосылки для компарментализации Ca²⁺-зависимых реакций. Вместе с тем, хотя присутствие кальция и необходимо для начала модификаций, его концентрация не объясняет все особенности развития кратковременной пластичности. Окончательный эффект зависит, по всей вероятности, не только от условия активации, но и от молекулярной композиции каждого из синапсов. Предполагается, что изменение молекулярного профиля, стабильное или временное как функция процессинга сигнала, может лежать в основе поддержания индивидуального разнообразия свойств синапсов (Chiu et al., 2019).

4.1. Актиновый цитоскелет как фактор компарментализации. Стабильное состояние сигнальных и регуляторных белков, определяющих эффективность синапса, поддерживается их взаимодействием со скелетными, стеллажными и якорными белками. Функции актинового цитоскелета в синаптических структурах и его способность к динамической реорганизации под действием поступающих сигналов делает его одним из главных участников в формировании и поддержании специфического молекулярного состава пре- и постсинапса (Halpain, 2003; Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Кудряшова, 2021; Kudryashova, 2023). Актиновые филаменты служат надежным барьером для распространения ферментов за пределы их активной зоны (Renner et al., 2012), участвуют в закоривании необходимых для реализации синаптических функций белков (Matus, 2000; Halpain, 2003; Ouyang et al., 2005; Ramachandran, Frey, 2009; Maynard, Triller, 2019). Кроме того, любые модификации, включая кратковременные, тоже нуждаются в зависимом от актина транспорте вновь синтезированных белков (Mele et al., 2019).

Как правило, специальные белки, взаимодействующие с полимеризованным актином, обеспечивают устойчивость актиновых филаментов (Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Yan et al., 2016). Одним из наиболее известных актин-связывающих белков, ограничивающих динамическую нестабильность актинового цитоскелета, является профилин. К тому же в зависимости от синаптической активности происходит ассоциация G-актина с профилином с последующим образованием полимеризованного актина и его интеграцией в примембранную сеть филаментов (Giese-mann et al., 2003; Neuhoff et al., 2005).

4.2. *Реполимеризация актина при долговременной пластичности возбуждающих синапсов* (рис. 1). При определенных условиях происходит быстрая адаптация цитоскелета к текущим условиям сигналинга (Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Petrini, Barberis, 2014). При этом актин считается одной из главных мишеней для дестабилизирующих и стабилизирующих сигналов (Rex et al., 2010; Кудряшова, 2019). Соотношение F- и G-актина меняется при функциональной нагрузке, что, как полагают, тесно связано с участием актина в адаптационных реакциях пре- и постсинапса (Bleckert et al., 2012; Monday et al., 2018). В реакции принимают участие множество регуляторных белков, в целом образуя сложную систему регуляции процессов деполимеризации и полимеризации актина (Cingolani, Goda, 2008; Lin, Webb, 2009; Choquet, Triller, 2013; Gordon-Weeks, Fournier, 2014). Некоторые из них поддерживают зависимую от цитоскелета стабилизацию тормозных контактов (Smith et al., 2014).

Индукция долговременной синаптической пластичности тесно связана с механизмами активации/инактивации кофилина (Ковалева с соавт., 2019). Для начала процесса деполимеризации необходимо дефосфорилирование кофилина (Lin, Webb 2009; Gu et al., 2010), что наблюдается при активации нейронов, в том числе при индукции LTP (Cingolani, Goda, 2008; Borovac et al., 2018). Блокада NMDA-рецепторов приостанавливает, в том числе, и все реакции, связанные с дефосфорилированием кофилина и деполимеризацией актина (Ouyang et al., 2005). Деполимеризация актина допускает доставку и активацию стабильных в состоянии покоя белков, в том числе необходимых для индукции модификаций. Фосфорилирование кофилина останавливает процесс деполимеризации, и этому способствует интенсивная активация и депляризация нейронов (Okamoto et al., 2004; Honkura et al., 2008; Rex et al., 2010; Gordon-Weeks, Fournier, 2014). В частности, фосфорилирование кофилина происходит вслед за высокочастотным раздражением синаптических входов (Rex et al., 2010) и, как полагают, может иметь отношение к механизмам поддержания LTP в фазе стабилизации (Yang et al., 2008).

Показано, что наблюдаемое вслед за этим увеличение образования F-актина обеспечивает рост шипиков (Fukazawa et al., 2003; Ramachandran, Frey, 2009; Rex et al., 2010; Bosch et al., 2014; Galvez et al., 2016). Образование новых

филаментов облегчается в присутствии определенных ферментов (Gordon-Weeks, Fournier, 2014), в том числе САМКII (Wei et al., 2004; Lin, Webb, 2009; Borovac et al., 2018). Специфический паттерн их активации в каждом отдельном компартменте провоцирует реорганизацию актинового цитоскелета, что, в свою очередь, может корректировать композиционный состав белков пре- и постсинапса, упорядочивая их доставку и компартментализацию в соответствии с поступающими сигналами (Cingolani, Goda, 2008; Bleckert et al., 2012; Böhme et al., 2019). Тот факт, что блокада деполимеризации актина не препятствует увеличению F-актина в шипиках после индукции LTP (Rex et al., 2009), может означать относительную независимость этих механизмов и их влияния на процесс консолидации. Альтернативная точка зрения сводится к тому, что деполимеризация актина может способствовать началу формирования обновленного актинового матрикса (Ouyang et al., 2005). Достигнув критической концентрации, мономеры стремятся к образованию новых филаментов (Rex et al., 2010), так что дополнительный приток в дендритные шипики прекращается (Ouyang et al., 2005).

Максимальная активация полимеризации при LTP наблюдается в течение 30–60 минут после индукции. Объясняя очевидную предрасположенность к депотенциации в течение этого периода, в том числе и при блокаде полимеризации (Honkura et al., 2008; Rex et al., 2009; Ramachandran, Frey, 2009), авторы предположили, что образованные после индукции новые филаменты остаются неустойчивыми и их независимость от действия депотенцирующих сигналов приобретает только в процессе консолидации (Yang et al., 2008; Rex et al., 2009; Choquet, Triller, 2013). Не исключено, что после стабилизации такие филаменты приобретают защиту от действия дестабилизирующих факторов и, в частности, тех, которые приводят к деполимеризации актина (Yang et al., 2008; Rex et al., 2009; Galvez et al., 2016). С одной стороны, дефицит деполимеризации актина в фазе консолидации, естественный или искусственно создаваемый, действительно защищает от депотенциации и облегчает поддержание LTP (Yang et al., 2008; Rex et al., 2010; Galvez et al., 2016). С другой стороны, после стабилизации восстанавливается нормальный баланс F- и G-актина, гарантирующий устойчивое состояние системы (Ouyang et al., 2005). Поэто-

му вряд ли дополнительные филаменты обеспечивают поддержание ЛТР непосредственно, и их функции, скорее всего, связаны с механизмами консолидации. Восстановление барьера позволяет “законсервировать” новый молекулярный состав дендритного шипика, приобретенный за время обучения (Ouyang et al., 2005), в том числе прекращается дополнительный приток “протеинов пластичности” в дендритные шипики (Ouyang et al., 2005). По имеющимся в настоящее время данным можно лишь предполагать, как это соотносится с функцией регуляции баланса возбуждения и торможения.

Динамическое перераспределение актиновой поддержки сигнальных и регуляторных белков создает условия для изменения пропускной способности синапсов непосредственно в ходе их текущей активности (Yan et al., 2016). Комплекс таких модификаций включает изменение NMDA-зависимой пластичности. Подвижность NMDA-рецепторов относительно зоны синаптического контакта регулируется их взаимодействием с актиновым цитоскелетом. Деполимеризация актина может иметь отношение к подавлению синаптических NMDA-реакций (Rosenmund, Westbrook, 1993), однако в норме связь с актином поддерживается участием дополнительных стабилизирующих белков, обеспечивающих более надежное закрепление NMDA-рецепторов (Yan et al., 2016). Все вместе, по всей вероятности, удерживает синаптические NMDA-рецепторы от диффузии в экстра-синаптическую область (Yan et al., 2016).

4.3. Специфика тормозных модификаций при реполимеризации актина. Данные электрофизиологических экспериментов свидетельствуют о том, что процедуры, влияющие на реполимеризацию актина, меняют активность не только возбуждающих, но и тормозных синапсов. Иногда эффекты полностью или частично совпадают, в частности те, которые связаны с участием актина в двигательной активности шипиков (Yan et al., 2016) и в координации функций секреторного аппарата пресинапса (Кудряшова, 2021). В остальном тормозные синапсы несколько отличаются от возбуждающих по своим реакциям на деполимеризацию и полимеризацию актина. Различаются порог индукции, характер и длительность поддержания зависимых от актина модификаций (Gandolfi et al., 2020; Кудряшова, 2022). Исследования глутаматергических синапсов связывают полимеризацию актина в основном с долговременной пла-

стичностью (Kelly et al., 2007; Ramachandran, Frey, 2009; Rex et al., 2010; Galvez et al., 2016). Образование и стабилизация новых филаментов, как правило, способствует потенциации (Fukazawa et al., 2003; Ramachandran, Frey, 2009; Rex et al., 2010; Galvez et al., 2016), тогда как деполимеризация актина необходима для долговременной депрессии (Okamoto et al., 2004; Honkura et al., 2008; Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Cao et al., 2017) и депотенциации возбуждающих синапсов (Rex et al., 2009, Galvez et al., 2016). Вместе с тем такая же четкая зависимость отсутствует в исследованиях зависимых от актина модификаций тормозных синапсов, и полимеризация актина может иметь отношение как к увеличению, так и к снижению амплитуды тормозных потенциалов (Wang et al., 2003; Wei et al., 2004; Mele et al., 2019; Кудряшова, 2022).

С одной стороны, механизмы увеличения эффективности тормозных синапсов также могут быть связаны с полимеризацией постсинаптического актина (Mele et al., 2019). Ингибирующие полимеризацию актина препараты блокируют потенциацию ГАМКергических ТПСР в срезах гиппокампа (Wei et al., 2004). С этим согласуется предположение об увеличении тормозного компонента при сравнении влияния препарата, применяемого *in vitro* для индукции полимеризации актина, на зависимые и независимые от ТПСР реакции на парную стимуляцию в переживающих срезах гиппокампа (Кудряшова, 2022). С другой стороны, этот эффект наблюдался только при исходно слабом торможении. Одновременно с этим на фоне активирующего влияния препарата на возбуждающие синапсы было обнаружено растормаживание наиболее зависимых от тормозного компонента реакций (Кудряшова, 2022). Зависимость эффектов от исходных свойств торможения свидетельствует о том, что ассоциированные с полимеризацией актина модификации содействуют восстановлению оптимального уровня торможения (Кудряшова, 2022), и такая же закономерность обнаружена при исследовании пресинаптической пластичности возбуждающих синапсов (Kudryashova, 2023).

Универсальность организации секреторного аппарата для любых синапсов обсуждалась ранее, включая участие актина в обеспечении секреторных функций, а также образование, мобилизацию из соседних областей и, как следствие, увеличение плотности окружающих везикулы филаментов при активации си-

напсов (Bleckert et al., 2012; Miki et al., 2016; Guzman et al., 2019; Кудряшова, 2021). В частности, принципы молекулярной организации пресинаптических функций ГАМКергических и глутаматергических синапсов имеют много общего (Boyken et al., 2013), а кроме того, актин участвует в заякоривании транспортеров, обеспечивающих обратный захват ГАМК (Imoukhuede et al., 2009). Если действие сигналов направлено на разобщение этих транспортеров с актином и другими скелетными белками (Imoukhuede et al., 2009), происходит их быстрая интернализация или латеральная диффузия, что, скорее всего, негативно сказывается на восстановлении пресинаптического запаса ГАМК за счет обратного захвата (Hartmann et al., 2008). Очевидно, что при полимеризации актина, вместе с увеличением секреции (Yan et al., 2016), а в сочетании с генерируемыми при повышенной активности сигналами образованием новых контактов (Frias et al., 2019), растёт вероятность активации ГАМК_B-рецепторов, влияющих, в том числе, и на секреторный аппарат пресинапса (Shao et al., 2022). Все вместе даёт основание предполагать, что полимеризация актина может иметь отношение к пресинаптическим механизмам гомеостатической пластичности.

Несмотря на полимеризацию актина при долговременной потенциации возбуждающих синапсов, эффективность тормозных синапсов, тем не менее, снижается (Кудряшова, 2015). Разнообразие эффектов, наблюдаемых после реорганизации актинового цитоматрикса, а главное — относительная независимость модификаций расположенных по соседству возбуждающих и тормозных синапсов при тех же условиях и на один и тот же сигнал, побуждает более подробно рассмотреть особенности молекулярного обеспечения реакций тормозных синапсов. С точки зрения тематики данного обзора особый интерес представляют исследования постсинаптических и пресинаптических механизмов, лежащих в основе быстрой адаптации и саморегуляции ГАМКергических синапсов в постоянно меняющихся условиях нейросетевой пластичности (Розов с соавт., 2017).

5. ПОСЛЕДСТВИЯ СТРУКТУРНОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ И ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ СИНАПСОВ

Наиболее существенный вклад в кратковременную пластичность тормозных синап-

сов вносят расположенные на шипиках ГАМК_A-рецепторы. Каждый шипик пронизан микротубулами и образующими разветвленную сеть актиновыми филаментами (Gordon-Weeks, Fournier, 2014). Двигательная активность и сократимость актиновых филаментов связана с локальными изменениями полимеризации и зависит от сложной системы регуляции их взаимодействия с микротубулами и миозином. Общие механизмы, лежащие в основе долговременной депрессии возбуждающих и тормозных синапсов, связаны с деполимеризацией актина (Okamoto et al., 2004; Honkura et al., 2008; Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Cao et al., 2017). Образованные при деполимеризации актина мономеры способны более свободно перемещаться (Lin, Webb, 2009), и их отток в другие дендритные компартменты может приводить к сморщиванию или даже элиминации шипика (Okamoto et al., 2004; Cingolani, Goda, 2008; Gordon-Weeks, Fournier, 2014). Очевидно, что вместе с этим исчезают и расположенные на шипике рецепторы. Тот факт, что блокирующие деполимеризацию актина препараты предотвращают слипание шипиков, предполагает его влияние на постсинаптическую пластичность не только возбуждающих, но и расположенных на шипиках тормозных синапсов. Вероятно, поэтому обладающий такими свойствами джасплакинолид ослабляет LTD возбуждающих и тормозных синапсов (Galvez et al., 2016).

5.1. LTP в фазе деполимеризации актина. Вместе с тем деполимеризация актина является начальным этапом, необходимым и для потенциации синапсов (Cingolani, Goda, 2008; Ouyang et al., 2005; Кудряшова, 2019). Необходимость временной деполимеризации актина авторы связывают с его барьерными функциями (Ouyang et al., 2005). Их ослабление, по мнению авторов, необходимо для избирательного проникновения в шипики связанных с долговременной пластичностью белков и белковых комплексов. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что при блокаде деполимеризации актина не происходит постактивационного увеличения CaMKII в дендритных шипиках (Ouyang et al., 2005) и нарушается доставка глутаматных рецепторов (Gu et al., 2010). При этом стабилизирующие актин белки делают реакцию избирательной, а регуляторные белки и ферменты направляют дальнейший ход модификаций (Giesemann et al., 2003; Gor-

don-Weeks, Fournier, 2014; Yan et al., 2016), включая увеличение образования F-актина и, как следствие, объема и числа шипиков (Fukazawa et al., 2003; Okamoto et al., 2004; Honkura et al., 2008; Bosch et al., 2014; Meyer et al., 2014; Borovac et al., 2018). К тому же реорганизация постсинаптических структур сопровождается активацией транспорта белков по дендритам. Предполагается, что направленный транспорт может осуществляться вновь образованными короткоживущими филаментами. Вероятно, поэтому блокада полимеризации тоже может нарушать дендритный транспорт CaMKII (OuYang et al., 2005).

5.2. Зависимость ТПСП от двигательной активности шипиков. Структурная пластичность тормозных синапсов развивается достаточно быстро, по некоторым данным – в течение нескольких минут активации, что, однако, не гарантирует надежного поддержания в течение длительного времени (Bourne, Harris, 2011; Lushnikova et al., 2011; Petrini, Barberis, 2014; Villa et al., 2016; Mele et al., 2019; Pizzarelli et al., 2020). Дестабилизирующие F-актин сигналы облегчают подвижность локальных участков клеточной мембраны (Meyer et al., 2014), способствуя их реорганизации. Стабилизация F-актина останавливает двигательную активность, фиксируя морфологию синаптических контактов в новом псевдоустойчивом состоянии (Holtmaat, Svoboda, 2009). Одним из ключевых для пластичности шипиков регуляторных белков считается дребин. Регуляторные функции дребина связаны с образованием F-актина и координацией взаимодействия актина с микротубулами, миозином и профилином (Gordon-Weeks, Fournier, 2014). При дефиците дребина в культуре нейронов гиппокампа снижается плотность шипиков и регистрируются низкоамплитудные ВПСП и ТПСП (Ivanov et al., 2009). При оверэкспрессии дребина рост шипиков сопровождался увеличением амплитуды ВПСП, но ожидаемого увеличения амплитуды ТПСП в среднем не обнаружено (Ivanov et al., 2009). Более того, преобладала склонность к снижению амплитуды, хотя увеличивалась скорость нарастания, что свидетельствует о лучшей синхронизации активации отдельных рецепторов (Ivanov et al., 2009). При этом наблюдалось увеличение частоты спонтанных ТПСП и плотности возбуждающих, но не тормозных синапсов (Ivanov et al., 2009). Авторы отмечают, что формирование тормозных синапсов на фоне хронической стабилизации взаимо-

действий шипикового аппарата с F-актином приводят к изменениям, которые не всегда совпадают с модификациями возбуждающих синапсов и нарушают естественный баланс возбуждения и торможения (Ivanov et al., 2009). На основании этих экспериментов авторы предположили, что те же механизмы структурной пластичности синапсов могут вмешиваться в гомеостатическую регуляцию нейросетевой пластичности (Ivanov et al., 2009).

Проблема поддержания оптимального баланса активности возбуждающих и тормозных входов на фоне структурных модификаций достаточно редко обсуждается в работах, посвященных гомеостатической пластичности (Davis, Müller, 2015; Goel et al., 2019; Chapman et al., 2022). Очевидно, что изменение размера и формы шипиков при реорганизации актинового матрикса (Okamoto et al., 2004; Bosch et al., 2014; Gordon-Weeks, Fournier, 2014; Meyer et al., 2014; Yan et al., 2016; Borovac et al., 2018) влияет на функциональные характеристики расположенных на них рецепторов (Gordon-Weeks, Fournier, 2014), в том числе менее стабильных в этом отношении ГАМК_A-рецепторов (Chiu et al., 2019; Pizzarelli et al., 2020).

5.3. Двигательная активность шипиков и ионная пластичность. Вместе с тем как двигательная активность при деполимеризации, так и увеличение объема шипиков при полимеризации актина может быть причиной смещения расположенных на шипиках K-CI-транспортёров и, как следствие, изменения потенциала реверсии для ГАМК (Fiumelli et al., 2005; Lee et al., 2011; Chamma et al., 2013; Wright et al., 2017). У взрослых животных создаваемый этими транспортерами хлорный градиент, как правило, обеспечивает гиперполяризационный потенциал в ответ на активацию ГАМК_A-рецепторов, но слишком сильная активация нейронов приводит к временному NMDA-зависимому и Ca²⁺-зависимому перераспределению транспортеров, и те же синапсы снижают или даже инвертируют постсинаптический потенциал (Fiumelli et al., 2005; Wang et al., 2006; Kitamura et al., 2008; Ormond, Woodin, 2009; Lee et al., 2011; Puskarjov et al., 2012; Chamma et al., 2013; Wright et al., 2017). Латеральная диффузия транспортеров зависит от условий фосфорилирования и дефосфорилирования (Fiumelli et al., 2005; Chamma et al., 2013; Mahadevan, Woodin, 2016). Блокада калпаин-зависимого протеолиза приостанавливает латеральную диффузию транспортеров, что предположительно на-

рушает постактивационную диссоциацию транспортеров от заякоривающих белков (Chamma et al., 2013).

Связь транспортеров с актиновым цитоскелетом опосредована взаимодействием с адапторными белками (Li et al., 2007). Как ни странно, нарушающие эту связь манипуляции, в том числе деполимеризация актина, оказывают влияние преимущественно на возбуждающие синапсы (Gauvain et al., 2011; Chamma et al., 2013), что может иметь отношение к эффектам, наблюдаемым при интенсивной спайковой активности (Chamma et al., 2013). В цитируемой работе латеральная диффузия транспортеров в области тормозных контактов не зависела также и от стеллажных белков, включая гефирин (Chamma et al., 2013). Авторы полагают, что агрегация вокруг обогащенных холестерином липидных рафтов может быть достаточной для относительной стабилизации транспортеров даже после разобщения со специальными предназначенными для заякоривания белковыми молекулами (Chamma et al., 2013). Вероятно, поэтому транспортеры тормозных синапсов, а также экстрасинаптические транспортеры, более склонны к латеральной диффузии (Chamma et al., 2013). Однако в последнее время эти представления дополняются данными о возможности прямого контакта К-С1-котранспортера с гефрином, влияющим на их связь с плазматической мембраной (Al Awabdh et al., 2022). Судя по всему, актин не имеет отношения к кластеризации транспортеров, которая снижается при увеличении спайковой активности независимо от их принадлежности к постсинаптической мембране возбуждающих или тормозных синапсов (Chamma et al., 2013). Функции транспортеров после их временного смещения к возбуждающим контактам в меньшей степени связаны с регуляцией ионного баланса (Chamma et al., 2013), и их взаимодействие с актиновым цитоскелетом влияет на морфогенез шипиков (Li et al., 2007, Fiumelli et al., 2013) и транспорт трансмембранных белков, включая AMPA-рецепторы (Li et al., 2007; Gauvain et al., 2011; Chamma et al., 2013; Fiumelli et al., 2013; Chevy et al., 2015; Virtanen et al., 2021).

При таком режиме активации общее число встроенных в мембрану транспортеров, скорее всего, не меняется (Chamma et al., 2013). Вместе с тем специфический паттерн фосфорилирования и дефосфорилирования делает транспортеры доступными для калпаин-за-

висимого протеолиза с последующей декластеризацией (Puskarjov et al., 2012; Chamma et al., 2013). Это провоцирует их эндоцитоз, что может снижать общее число встроенных в мембрану транспортеров при нарушении баланса и встраивания транспортеров и их лизосомной деградации (Chamma et al., 2013). В обычных условиях за счет рециркуляции быстро восстанавливается относительно стабильный базовый уровень, если не считать флуктуаций, связанных с адаптацией к текущим условиям активации возбуждающих и тормозных синапсов и изменениям уровня активации нейронов (Kitamura et al., 2008; Chamma et al., 2013). Предрасположенность к латеральной диффузии находится под контролем тонической активации NMDA-рецепторов (Chamma, 2013). При активации метаболитных глутаматных рецепторов регуляция активности транспортеров лежит в основе увеличения ГАМК_A-торможения (Mahadevan, Woodin, 2016), тогда как активация ассоциированных с транспортерами ГАМК_B-рецепторов способствует их интернализации (Wright et al., 2017). Системная регуляция активности транспортеров дополняется также модулирующими влияниями некоторых других медиаторных систем (Mahadevan, Woodin, 2016).

5.4. Деполимеризация актина и изменение молекулярного обеспечения. Имеются достаточно убедительные основания предполагать, что даже в отсутствие видимых структурных перестроек деполимеризация актина может выступать как фактор дестабилизации (Кудряшова, 2019), что способствует началу преобразований молекулярного комплекса локальных участков мембраны (Korobova, Svitkina, 2010; Gordon-Weeks, Fournier, 2014) и, как следствие, рецепторного аппарата постсинапса (Gu et al., 2010; Choquet, Triller, 2013; Mele et al., 2019). Хотя сама по себе деполимеризация, например, под действием соответствующих препаратов, вряд ли является достаточным основанием для начала перестроек. Тем не менее актиновый цитоскелет имеет непосредственное отношение к подавляющему большинству постсинаптических модификаций, включая динамическую реорганизацию постсинаптических структур, удаление, встраивание и стабилизацию ГАМК_A-рецепторов (Maynard, Triller, 2019; Pizzarelli et al., 2020). В том числе, взаимодействие стеллажных и структурных белков играет решающую роль в

распределении синаптических и экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов (Mele et al., 2019).

6. ЛАТЕРАЛЬНАЯ ДИФФУЗИЯ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ КАК ФАКТОР КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ

Латеральная диффузия между синаптическими и экстрасинаптическими компартаментами представляет самый быстрый способ обмена и обновления постсинаптических рецепторов (Bannai et al., 2009, Luscher et al., 2011, Vithlani et al., 2011, Choquet, Triller, 2013), и поэтому кратковременная пластичность сопровождается преимущественно усилением латеральной диффузии рецепторов (Bannai et al., 2009; Petrini, Barberis, 2014; de Luca et al., 2017; Maynard, Triller, 2019). Латеральная диффузия постсинаптических рецепторов обнаружена и в глутаматергических (Rust et al., 2010), и в ГАМКергических синапсах (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Petrini, Barberis, 2014; Maynard, Triller, 2019). В этом отношении ГАМК_A-рецепторы намного менее устойчивы (Chiu et al., 2013; Maynard, Triller, 2019; Mele et al., 2019) по сравнению с расположенными на том же шипике глутаматными рецепторами (Gu et al., 2010; Rust et al., 2010; Chiu et al., 2019). В частности, их латеральную диффузию может вызывать даже одиночное раздражение возбуждающих входов (Marsden et al., 2010), хотя длительность поддержания модифицированного состояния, как правило, не превышает нескольких десятков или сотен миллисекунд (Choquet, Triller, 2013). Полагают, что латеральная диффузия ГАМК_A-рецепторов является главным фактором, определяющим их число в зоне синаптического контакта (Vithlani et al., 2011).

6.1. Гефириновые комплексы и стабилизация синаптических ГАМК_A-рецепторов. Стабильность синаптических ГАМК_A-рецепторов поддерживается постсинаптическим стеллажным белком гефирином (Tyagarajan, Fritschy, 2014; Flores et al., 2015; Pizzarelli et al., 2020). При дефиците гефирина снижается амплитуда постсинаптических тормозных потенциалов, регистрируемых в ответ на стимуляцию экспрессирующих соматостатин и парвальбумин тормозных интернейронов (Horn, Nicoll, 2018; Pizzarelli et al., 2020), тогда как увеличение амплитуды ТПСР происходит в полном соответствии с зависимой от гефирина и сопутствующих белков кластеризации ГАМК_A-рецепторов (Bannai et al., 2015;

Flores et al., 2015; Pennacchiotti et al., 2017; Mele et al., 2019).

Образованные гефирином молекулярные комплексы включают множество адапторных и регуляторных белков (Giesemann et al., 2003), контролирующих эффективность тормозных синапсов за счет изменения количественного содержания ГАМК_A-рецепторов в зоне синаптического контакта, их кластеризации, проводимости и композиционного состава (Marsden et al., 2007; Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Saliba et al., 2012; Petrini et al., 2014; Bannai et al., 2015; Flores et al., 2015), по всей видимости, способствующую более синхронной активации постсинаптических ГАМК_A-рецепторов (Pizzarelli et al., 2020). В их мобилизации участвуют молекулы клеточной адгезии (Thalhammer, Cingolani, 2014), в частности специфичные для тормозных синапсов (Pouloupoulos et al., 2009; Mele et al., 2019). Взаимодействие с трансинаптическими белками удерживает гефириновый комплекс в зоне синаптического контакта (Dityatev et al., 2010; Luscher et al., 2011; Maynard, Triller, 2019). К тому же убиквитин-подобный белок Plc-1, ассоциированный с комплексом белков, поддерживающих связь интегринов с цитоскелетом, напрямую взаимодействует с α - и β -субъединицами ГАМК_A-рецепторов. Высокое содержание этого белка обнаружено в тормозных синапсах, что способствует поддержанию ГАМК_A-тока (Luscher et al., 2011, Vithlani et al., 2011).

6.2. Взаимодействие с актиновым цитоскелетом. Гефирин взаимодействует с актином посредством ассоциированных с актином белков (Giesemann et al., 2003; Vausen et al., 2006; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Pizzarelli et al., 2020), регулирующих состояние актиновых филаментов и их связь с гефирином. К наиболее известным посредникам, координирующим связь актина с гефириновым комплексом, относятся кальций-зависимые киназы, Rho ГТФазы, Mena/VASP и профилин (Giesemann et al., 2003; Rex et al., 2009), причем альтернативные варианты привлечения свободного G-актина включают связывание с адапторными белками Mena/VASP или профилином (Giesemann et al., 2003). Их участие при изменении структуры синапса в ответ на специфический паттерн активации подтверждается экспериментальными данными (Rex et al., 2009). Ограничивающие активацию кофилина регуляторные белки гарантируют более надежную стабили-

зацию актина (Yoshihara et al., 2009). С другой стороны, гефирин, конкурентно взаимодействуя с профилином, тормозит дополнительную полимеризацию (Giesemann et al., 2003; Neuhoﬀ et al., 2003; Vausen et al., 2006).

Все вместе образует своего рода каркас для пространственного распределения участвующих в сигнальных функциях белков, включая плотность упаковки рецепторов, заякоривание кальций-зависимых киназ и фосфатаз и т.д. (Giesemann et al., 2003; Tyagarajan, Fritschy, 2014; Pizzarelli et al., 2020). Относительная подвижность этих комплексов может быть спровоцирована двигательной активностью актиновых филаментов (Giesemann et al., 2003; Vausen et al., 2006; Lin, Webb, 2009; Maynard, Triller, 2019; Mele et al., 2019). Динамическая реорганизация образованных гефрином кластеров является следствием адаптации к постоянно меняющимся условиям афферентного притока. Включение в рецепторный комплекс гетерогенных рецепторов других медиаторных систем (Shrivastava et al., 2011; de Luca et al., 2017; Mele et al., 2019) обеспечивает системные влияния. Как правило, это сводится к взаимному подавлению активности. Такие комплексные кластеры обнаружены преимущественно на тормозных интернейронах.

6.3. Латеральная диффузия при дестабилизации синапсов (рис. 1). Латеральная диффузия облегчается при дестабилизации синапсов и реорганизации актинового цитоскелета (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Choquet, Triller, 2013; Mele et al., 2019). Разная устойчивость ГАМК_A-рецепторов в зоне синаптического контакта зависит от их фосфорилирования и дефосфорилирования (Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Saliba et al., 2012; Bannai et al., 2015), убиквитинации (Saliba et al., 2007) и других посттрансляционных модификаций (Vithlani et al., 2011; de Luca et al., 2017; Mele et al., 2019). Вероятность латеральной диффузии меняется в зависимости от величины кальциевого сигнала (Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011; Bannai et al., 2015; de Luca et al., 2017) и может увеличиваться или снижаться как интегральная функция уровня возбуждения нейронов и поступающих по возбуждающим и тормозным входам сигналов (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010). Слишком сильная и продолжительная активация и поступление кальция стимулируют независимую от гефрина подвижность ГАМК_A-рецепторов (Lus-

cher et al., 2011; Niwa et al., 2012), тогда как умеренный Ca²⁺-сигнал даже способствует их иммобилизации (Bannai et al., 2015; de Luca et al., 2017). Подвижность ГАМК_A-рецепторов увеличивается при их дефосфорилировании (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010) и калпаин-зависимом протеолизе гефрина (Tyagarajan, Fritschy, 2014). В частности, калпаин-зависимый протеолиз участвует в LTD тех тормозных синапсов, которые расположены в зоне ранней потенциации возбуждающих синапсов (Ravasenga et al., 2022).

Очевидно, что, если преобладает отток рецепторов за пределы зоны синаптического контакта, это приводит к снижению амплитуды ТПСР (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; de Luca et al., 2017). Такая реакция наблюдается при активации NMDA-рецепторов (Muir et al., 2010; Niwa et al., 2012; Bannai et al., 2015) и чаще всего не сопровождается усилением эндоцитоза ГАМК_A-рецепторов (Luscher et al., 2011). Поэтому, как только прекращается активация, восстанавливается исходный баланс синаптических и экстра-синаптических рецепторов (Luscher et al., 2011). Вероятность латеральной диффузии синаптических ГАМК_A-рецепторов увеличивается при исходно сильном торможении (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; de Luca et al., 2017).

6.4. Барьерные функции актина и иммобилизация рецепторов (рис. 1). Вместе с тем общая активность глутаматергических синапсов, как правило, компенсируется снижением мобильности ГАМК_A-рецепторов (de Luca 2017; Maynard, Triller, 2019). Активация метаболитных глутаматных рецепторов улучшает зависимость от фосфолипазы С стабилизацию ГАМК_A-рецепторов (Bannai et al., 2015). Латеральную диффузию может приостанавливать фосфорилирование ГАМК_A-рецепторов с участием протеинкиназы С, протеинкиназы А и СаМКII (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019). При этом имеет значение композиционный состав рецепторов. Так, например, фосфорилирование β-субъединицы в присутствии СаМКII, протеинкиназы С и протеинкиназы А способствует более надежному поддержанию стабильного состояния таких рецепторов (Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2019). Дефицит фосфорилирования этой субъединицы приводит к существенному снижению активности тормозных синапсов. Эта субъединица является также потенциальным субстратом для серин/треониновых киназ и

тирозинкиназ (Luscher et al., 2011). Другим примером является избирательное влияние тирозинкиназы на фосфорилирование $\gamma 2$ -субъединицы (Luscher et al., 2011). Обе субъединицы реагируют на увеличение активности протеинфосфатаз (Luscher et al., 2011). Активность ГАМКергических синапсов в свою очередь определяет разную степень метаботропных влияний ГАМК_B-рецепторов на интеграцию ГАМК_A-рецепторов с гефириновым комплексом (Gerrow, Triller, 2014). К тому же стабилизация рецепторов находится под контролем метаботропных влияний других медиаторных систем (Bannai et al., 2015). Механизмы иммобилизации рецепторов в зоне синаптического контакта дополняются образованным актиновыми филаментами естественным барьером, ограничивающим утечку рецепторов и других белков, участвующих в образовании функционально активных комплексов (Cingolani, Goda, 2008; Renner et al., 2012; Maynard, Triller, 2019). Поэтому все процедуры, усиливающие полимеризацию актина, скорее всего, приостанавливают латеральную диффузию рецепторов (Hanus et al., 2006).

6.5. Передислокация гефириновых комплексов. Гефирин более чем в три раза снижает скорость латеральной диффузии (Jacob et al., 2005; Mukherjee et al., 2011). Тем не менее в условиях интенсивной активации нейронов могут быть обнаружены, в том числе, и латеральные перемещения гефирина (Hanus et al., 2006; Vlachos et al., 2013; Petrini, Barberis, 2014). При депрессии тормозных синапсов гефирин появляется в экстрасинаптической области (Muir et al., 2010; Niwa et al., 2012; Bannai et al., 2015), а при потенциации исчезает (Pennacchietti et al., 2017). Так же как латеральная диффузия рецепторов, этот эффект зависит от уровня возбуждения (Hanus et al., 2006; Vlachos et al., 2013), кальция (Wei et al., 2004; Hanus et al., 2006; Bannai et al., 2009; Petrini, Barberis, 2014), фосфорилирования (Tuagarajan, Fritschy, 2014; Flores et al., 2015) и актиновой поддержки (Bausen et al., 2006). Активация глутаматных рецепторов и фосфорилирование ГАМК_A-рецепторов предотвращают латеральную диффузию гефирина (Hanus et al., 2006; Petrini et al., 2014), а CaMKII-зависимое фосфорилирование даже стимулирует мобилизацию и встраивание экстрасинаптического гефирина (Petrini et al., 2014).

В основном те же сигналы влияют на кластеризацию гефириновых комплексов (Hanus et al., 2006; Muir et al., 2010; Vlachos et al.,

2013; Bannai et al., 2015). Обнаружено также, что снижение размера и плотности поддерживаемых гефирином кластеров наблюдается при фосфорилировании киназой гликогенсинтазы и ERK киназой (Tuagarajan, Fritschy, 2014). При этом в декластеризации участвует калпаин (Bausen et al., 2010; Tuagarajan, Fritschy, 2014). Противоположный эффект оказывает пальмитирование гефирина (Dejanovic et al., 2014). Те же авторы отмечают значение нитрозилирования (Dejanovic, Schwarz, 2014). Активация соматостатин-содержащих интернейронов или аппликация ГАМК стимулирует образование новых кластеров гефирина (Oh et al., 2016), однако в зрелых нейронах такие изменения требуют длительной активации (Flores et al., 2015). При созревании вновь образованных шипиков кластеризация гефирина может способствовать образованию тормозного контакта (Flores et al., 2015; Oh et al., 2016).

При увеличении спайковой активности декластеризация сопровождается снижением амплитуды миниатюрных ТПСП (Luscher et al., 2011). Декластеризацию на фоне глутамата объясняют активацией кальциейрина при активации NMDA-рецепторов (Luscher et al., 2011). Эффект декластеризации достигает максимума через 10 минут (Muir et al., 2010) после высокочастотного раздражения, а при NMDA-зависимой потенциации тормозных потенциалов гефирин накапливается в зоне синаптического контакта в течение первых 30 минут после индукции (Hanus et al., 2006; Petrini et al., 2014; Bannai et al., 2015; Flores et al., 2015; Pennacchietti et al., 2017; Pizzarelli et al., 2020). Быстрое перераспределение гефирина между синаптическими и экстрасинаптическими компартаментами предполагает участие механизмов, ускоряющих транслокацию гефириновых кластеров (Hanus et al., 2006; Petrini et al., 2014; Pennacchietti et al., 2017). В отличие от латеральной диффузии, такие реакции не зависят от состояния микротубул, а кроме того, сопровождаются активацией потока белков по дендритному стволу (Hanus et al., 2006). К тому же наблюдение процесса рециркуляции гефирина *in vivo* в течение достаточно длительного времени показало, что локусы повторной стабилизации располагаются в одних и тех же участках мембраны (Pizzarelli et al., 2020). Предполагаемые механизмы управления самим процессом передислокации рецепторных комплексов пока еще слишком мало изучены. Что касается актиновых филамен-

тов, их участие не ограничивается простым заякориванием (Hanus et al., 2006) и относительно свободная, и, более того, небеспрепятственная диффузия рецепторов дополняется активным транспортом, управляемым активным цитоскелетом (Maunard, Triller, 2019).

7. ЭКСТРАСИНАПТИЧЕСКАЯ ЗОНА КАК ИСТОЧНИК ОБНОВЛЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКИХ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ (РИС. 1)

Существенно, что при исследовании свойств кратковременной пластичности было обнаружено увеличение коэффициентов диффузии не только синаптических, но и экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов (Bannai et al., 2009; de Luca et al., 2017; Maunard, Triller, 2019). Причем экстрасинаптические рецепторы почти в два раза мобильнее (Bannai et al., 2009, Luscher et al., 2011) и могут свободно диффундировать, в том числе и в зону постсинапса (Bogdanov et al., 2006; Hausrat et al., 2015; Mele et al., 2016). Иммуногистохимические исследования показывают, что около половины тех рецепторов, которые имеют в своем составе типичные для ГАМКергических синапсов субъединицы, расположены вне зоны синаптического контакта (Fritschy, Panzanelli, 2014). Их спонтанная рециркуляция наблюдается даже в отсутствие специальных провоцирующих синаптическую пластичность сигналов (Pizzarelli et al., 2020), нарастая при увеличении спайковой активности (Luscher et al., 2011). Такие рецепторы могут быть использованы в качестве резервного пула при потенциации тормозной передачи (Bogdanov et al., 2006; Kneussel, Hausrat, 2016). В том числе, гомеостатическая регуляция баланса возбуждения и торможения включает пополнение синаптического пула за счет экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов при более интенсивной активации нейронов (Pettrini, Barberis, 1914; de Luca et al., 2017; Hausrat et al., 2015).

7.1. Мобилизация рецепторов при полимеризации актина. Направление диффузии само по себе ничем не лимитировано, и определенную закономерность в распределение рецепторов по поверхности мембраны вносят аффинные взаимодействия со специфическими комплексами влияющих на транспорт белков (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Hausrat et al., 2015). В том числе, транслокация ГАМК_A-рецепторов к зоне синаптического

контакта зависит от их взаимодействия с микротрубулами и актиновым цитоскелетом (Gu et al., 2010; Rust et al., 2010). Гефириновые кластеры содержат много неполимеризованного актина (Giesemann et al., 2003), а при активации этот запас еще и пополняется путем доставки из дендритного ствола (Lin, Webb, 2009). Это облегчает образование новых филаментов, и поэтому стимулирующие полимеризацию сигналы имеют достаточно возможностей, чтобы способствовать мобилизации и встраиванию дополнительных ГАМК_A-рецепторов (Bannai et al., 2009; Luscher et al., 2011; Smith et al., 2014). При этом для стабилизации задействованы связанные с гефрином и цитоскелетом адапторные и регуляторные белки (Jacob et al., 2005; Marsden et al., 2007; Mele et al., 2019).

7.2. Избирательность заякоривания САМКII. Известно, что САМКII имеет непосредственное отношение к встраиванию АМРА-рецепторов при NMDA-зависимой потенциации глутаматергических синапсов. Однако при умеренной активации NMDA-рецепторов преобладает транслокация САМКII к зоне тормозного контакта, что способствует встраиванию дополнительных ГАМК_A-рецепторов и потенциации тормозных синапсов (Marsden et al., 2010; Xue et al., 2011; Pettrini et al., 2014). Аналогично активация метаболитных глутаматных рецепторов с участием фосфолипазы C создает оптимальный для встраивания ГАМК_A-рецепторов кальциевый градиент (Bannai et al., 2015). Более интенсивная активация NMDA-рецепторов приводит к дефосфорилированию ГАМК_A-рецепторов и снижению амплитуды ТПСП (Wang et al., 2003, Marsden et al., 2007, Bannai et al., 2009). Полагают, что выбор мишени определяется порогом активации кальциейрина, ограничивающего взаимодействие САМКII с тормозными синапсами (Marsden et al., 2010). Условия стабилизации этих рецепторов могут меняться под влиянием трофических факторов, в частности BDNF (Luscher, et al., 2011).

7.3. Заякоривание экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов. Экстрасинаптический гефирин и его спонтанная рециркуляция может быть причиной локальных изменений направления и скорости латеральной диффузии, создавая пространственно-временной паттерн динамики ГАМК_A-рецепторов (Pizzarelli et al., 2020). Вместе с тем в экстрасинаптической зоне также существуют свои

независимые от гефирина системы стабилизации ГАМК_A-рецепторов (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015), локализация и функции которых связаны преимущественно с тоническим торможением (Mele et al., 2019). В частности, в заякоривании содержащих $\alpha 5$ -субъединицу преимущественно экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов (Loebrich et al., 2006) участвует взаимодействующий с актином цитоскелетный белок радиксин, который обеспечивает связь ассоциированных с ним рецепторов с плазматической мембраной (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015). Полагают, что основной функцией радиксина является именно ограничение, но не регуляция направления и скорости латеральной диффузии экстрасинаптических рецепторов (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015).

Субъединичный состав экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов позволяет отслеживать разные концентрации и источник внеклеточного ГАМК (Loebrich, 2006). Основной функцией содержащих $\alpha 5$ -субъединицу ГАМК_A-рецепторов является тоническое торможение (Loebrich et al., 2006; Wyroślak et al., 2021). Считается, что преимущественно такие рецепторы реагируют на секретируемый глиальными клетками ГАМК (Loebrich et al., 2006). Однако около 10–20% всех $\alpha 5$ -субъединиц расположено в зоне постсинапса (Loebrich et al., 2006; Serwanski et al., 2006). Их синаптическая активность подтверждается электрофизиологическими исследованиями (Loebrich et al., 2006; Vargas-Caballero et al., 2009; Zarnowska et al., 2009). Радиксин и гефирин представляют две независимые системы стабилизации ГАМК_A-рецепторов, и гефирин не имеет непосредственного отношения к заякориванию $\alpha 5$ -субъединиц, в том числе и в зоне синаптического контакта (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015), если не считать их взаимодействия с $\beta 3$ -субъединицами, специфичными для гефиринового комплекса (Kowalczyk et al., 2013). Считается, что β -субъединицы обеспечивают более надежную стабилизацию рецепторов (Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2016) и созревание шипиков (Jacob et al., 2009), а их взаимодействие с $\gamma 2$ -субъединицей опосредует преимущественное влияние микротубул или гефирина на характер двигательной активности (Tuagarajan, Fritschy, 2014). С одной стороны, активизация двигательной активности

и сокращение времени стабильного состояния ГАМК_A-рецепторов зависит от дефосфорилирования $\gamma 2$ -субъединицы (Muir et al., 2010). С другой стороны, $\gamma 2$ -субъединица находится в тесном взаимодействии с ГАМК_B-рецепторами и эта связь способствует потенциации таких синапсов при увеличении содержания ГАМК (Mele et al., 2019). И хотя область заякоривания зависит от композиционного состава ГАМК_A-рецепторов (Luscher et al., 2011; Hausrat et al., 2015; Mele et al., 2016), типичные для экстрасинаптической области рецепторы могут при определенных условиях появляться в зоне синаптического контакта (Loebrich et al., 2006; Gerrow, Triller, 2014; Hausrat et al., 2015). При этом меняется композиционный состав синаптических ГАМК_A-рецепторов, что влияет на синхронизацию и кинетику тормозных потенциалов (Loebrich et al., 2006; Jacob et al., 2009; Vargas-Caballero et al., 2009; Hausrat et al., 2015). В экспериментальных условиях это наблюдается либо при усилении заякоривания в зоне синаптического контакта, например, при оверэкспрессии дребина (Ivanov et al., 2009), либо при ослаблении заякоривания в экстрасинаптической зоне (Loebrich et al., 2006; Hausrat et al., 2015). К тому же идентифицированы $\alpha 5$ -рецепторы с разной скоростью диффузии (Hausrat et al., 2015).

Активация возбуждающих и тормозных синапсов по-разному влияет на заякоривание экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов (Hausrat et al., 2015). Фосфорилирование радиксина является необходимым условием заякоривания экстрасинаптических $\alpha 5$ -рецепторов (Hausrat et al., 2015). ГАМК стимулирует, а активация АМРА-рецепторов снижает фосфорилирование радиксина и, в сочетании с постактивационными изменениями RhoA–ROCK-активности, стабилизацию экстрасинаптических рецепторов и их взаимодействие с актиновым цитоскелетом (Hausrat et al., 2015). В соответствии с этим меняется вероятность их транслокации к зоне синаптического контакта (Hausrat et al., 2015). Вследствие этого соотношение синаптических и экстрасинаптических ГАМК_A-рецепторов может меняться при одном и том же режиме стимуляции в зависимости от исходных характеристик и, в частности, баланса возбуждения и торможения. В экспериментальных условиях дефицит фосфорилирования воспроизводит эффект накопления синаптических $\alpha 5$ -субъединиц при снижении экспрессии радиксина и соот-

ветствующие изменения ТПСР без явных признаков влияния на общее число мембранных рецепторов и тоническое торможение, а также на синаптическую локализацию ассоциированных с гефрином $\alpha 2$ -рецепторов (Loeblich et al., 2006; Hausrat et al., 2015). Те же изменения наблюдаются, если радиксин лишается активной поддержки (Loeblich et al., 2006).

Было обнаружено, что к появлению $\alpha 5$ -субъединиц в составе синаптических рецепторов приводит повышенная активность возбуждающих синапсов (Serwanski et al., 2006; Gerrow, Triller, 2014; Hausrat et al., 2015). Это сопровождается лишь небольшим увеличением амплитуды (Gerrow, Triller, 2014; Hausrat et al., 2015), но, главным образом, увеличением длительности ТПСР, что характерно для содержащих $\alpha 5$ -субъединицу ГАМК_A-рецепторов (Loeblich et al., 2006; Vargas-Caballero et al., 2009; Zarnowska et al., 2009; Hausrat et al., 2015). Изменение кинетики ТПСР в свою очередь влияет на вклад тормозных синапсов в динамику кратковременной пластичности (Vargas-Caballero et al., 2009). Тормозный контроль заякоривания содержащих $\alpha 5$ -субъединицу ГАМК_A-рецепторов опосредован метаболитными влияниями экстрасинаптических ГАМК_B-рецепторов (Gerrow, Triller, 2014), в том числе при высокочастотном раздражении (Wright et al., 2017).

7.4. Баланс тонического и фазического торможения. Любое изменение эффективности заякоривания в ходе текущей активности может влиять на баланс модификаций тормозных синапсов и тонического торможения (Hausrat et al., 2015). На основании экспериментов с использованием ингибиторов авторы полагают, что в естественных условиях такие модификации могут происходить под действием сигналов, регулирующих RhoA ГТФазную активность, от которой в значительной степени и зависит функциональное состояние радиксина (Hausrat et al., 2015). Авторы полагают, что этот механизм тоже вносит вклад в восстановление баланса между возбуждением и торможением (Hausrat et al., 2015). Вместе с тем присутствие синаптических $\alpha 5$ -субъединиц улучшает поддержание ЛТР возбуждающих синапсов, повышая их устойчивость к угашению (Davenport et al., 2021). Участие включающих $\alpha 5$ -субъединицу рецепторов в тоническом и фазическом торможении характерно для гиппокампа (Vargas-Caballero et al., 2009, Zarnowska et al., 2009), а их перераспределение может иметь

отношение к долговременной синаптической пластичности и процессам обучения и памяти (Hausrat et al., 2015).

8. ИНТЕРНАЛИЗАЦИЯ И ВСТРАИВАНИЕ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ ТОРМОЗНОГО КОНТРОЛЯ (РИС. 1)

Интернализация и встраивание ГАМК_A-рецепторов происходят в экстрасинаптической зоне, и пластичность тормозных синапсов так или иначе сводится к их диффузии и стабилизации в зоне синаптического контакта (Jacob et al., 2005; Bogdanov et al., 2006; Bannai et al., 2009; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Kneussel, Hausrat, 2016). Рециркуляции между плазматической мембраной и внутриклеточными депо осуществляются при регулярном обновлении рецепторов (Bannai et al., 2009; Luscher et al., 2011; Mele et al., 2016). Поэтому блокада эндоцитоза приводит к увеличению миниатюрных ТПСР (Jacob et al., 2009). При усилении эндоцитоза или экзоцитоза меняется число встроенных в мембрану рецепторов, что может быть использовано для изменения эффективности тормозных синапсов (Bannai et al., 2009; Maynard, Triller, 2019; Mele et al., 2019). В рамках данного обзора необходимо отметить, что вмешательство механизмов, связанных с экзоцитозом или, реже, эндоцитозом ГАМК_A-рецепторов, характерно преимущественно для долговременной пластичности и по своим временным характеристикам не приспособлено для быстрых адаптаций в ходе текущей активности (Marsden et al., 2007; Mele et al., 2019). Однако от общего уровня активации зависит активность многих Ca²⁺-зависимых посредников, в том числе участвующих в кратковременных модификациях.

8.1. Механизмы эндоцитоза и их возможное участие в LTD тормозных синапсов. В настоящее время остается открытым вопрос о необходимости эндоцитоза в долговременной депрессии тормозных синапсов, часто объясняемой простой диффузией (Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010). В экспериментальных условиях любой дефицит эндоцитоза и, соответственно, накопление ГАМК_A-рецепторов увеличивает эффективность торможения (Jacob et al., 2009). Интересно, что многие участвующие в синаптической пластичности посредники имеют отношение к регулируемому эндоцитозу. Ключевые для эндоцитоза адапторные

и транспортные белки присоединяются к внутриклеточным доменам β -, γ - и δ -субъединиц (Jacob et al., 2009; Luscher et al., 2011) в зависимости от условий их фосфорилирования (Mele et al., 2019; Chapman et al., 2022). При этом область связывания адапторного белка AP2 с β -рецепторами фосфорилируется протеинкиназами долговременной пластичности (Luscher et al., 2011; Saliba et al., 2012; Chapman et al., 2022), что, как известно, тормозит интернализацию (Mele et al., 2019). Субъединичный состав рецепторов определяет избирательное действие разных протеинкиназ (Luscher et al., 2011). В частности, протеинкиназы C и A ингибируют связь AP2 с β 3-рецептором (Jacob et al., 2009), а CaMKII сдерживает протеолиз рецепторов после интернализации (Saliba et al., 2012). С другой стороны, регуляция эндоцитоза происходит на фоне фосфорилирования тех же субъединиц другими киназами (Luscher et al., 2011) и дополняется зависимым от фосфолипазы C изменением фосфатазной активности (Luscher et al., 2011).

Существенным компонентом сигнальной системы, направляющей передислокацию и, в том числе, интернализацию постсинаптических ГАМК_A-рецепторов, является их убиквитинация (Saliba et al., 2007; Vithlani et al., 2011). К тому же такие рецепторы чаще подвергаются метаболизации протеасомами (Saliba et al., 2007; Vithlani et al., 2011) или лизосомами, например, при убиквитинации внутриклеточного домена γ 2-субъединицы, (Arancibia-Cárcamo et al., 2009; Mele et al., 2019). Остальные используются для восстановления мембранного пула рецепторов (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019). Альтернативное взаимодействие с Plc-1 противодействует сокращению пула рециркулирующих рецепторов, что, по-видимому, увеличивает вероятность их встраивания в мембрану (Saliba et al., 2008; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011) и объясняет эффект накопления мембранных β 3-субъединиц без изменения условий интернализации (Saliba et al., 2008).

8.2. Предполагаемая связь с деполимеризацией актина. Разнообразие адапторных белков внутриклеточного транспорта и их взаимодействие с β -субъединицами гарантирует избирательный характер рециркуляции рецепторов (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019), который к тому же зависит от динамики внутриклеточного кальция (Luscher et al., 2011). В отличие от глутаматных рецепторов (Loebrich et al., 2016;

Wu et al., 2016), участие актина в эндоцитозе и рециркуляции ГАМК_A-рецепторов пока не обнаружено. При исследовании глутаматергических синапсов было показано, что при деполимеризации актина усиливается интернализация глутаматных рецепторов, тогда как блокатор деполимеризации джасплакинолид блокирует их эндоцитоз (Tong et al., 2018). Таким образом, учитывая эволюционную консервативность зависимых от актина механизмов, можно, по-видимому, ожидать, что реорганизация актинового цитоскелета при долговременной пластичности может влиять также и на интернализацию ГАМК_A-рецепторов. К тому же влияние актина на эндоцитоз может быть опосредовано другими модификациями.

8.3. Регуляция эндоцитоза при разных условиях активации. Многие еще не ясно, и не исключено, что активация эндоцитоза может быть связана исключительно с интенсификацией обновления мембранного пула рецепторов при любых видах пластичности. Действительно, некоторые проявления NMDA-зависимой пластичности в гиппокампе можно объяснить интернализацией ГАМК_A-рецепторов (Wang et al., 2003; Marsden et al., 2007). Сигналом для снижения интернализации ГАМК_A-рецепторов является активация глутаматергических синапсов при полимеризации актина (Rannals, Kapur, 2011). Блокада спайковой активности подавляет, а бикикулин, наоборот, усиливает активацию протеасом. Активация нейронов стабилизирует встроенные в мембрану ГАМК_A-рецепторы (Saliba et al., 2007) и сокращает эндоцитоз. При этом вход кальция по потенциал-зависимым каналам оказывает дополнительное влияние на рециркуляцию рецепторов (Chapman et al., 2022). Вместе с тем от уровня спайковой активности зависит влияние убиквитинации на эффективность тормозных синапсов (Saliba et al., 2007; Vithlani 2011; Petrini, Barberis, 2014; Chapman et al., 2022). В результате ТПСР может увеличиваться или снижаться при разных условиях активации (Arancibia-Cárcamo et al., 2009; Petrini, Barberis, 2014).

Усиление эндоцитоза происходит при экстрасинаптическом накоплении ГАМК (Marsden et al., 2007; Mele et al., 2019), и даже самые низкопороговые рецепторы имеют в своем составе δ -субъединицу (Mele et al., 2019), способную напрямую связываться с адапторными белками AP2 (Jacob et al., 2009). Регуляция эн-

доцитоза дополняется сигналами от глиальных клеток, секретирующих, в том числе, и запускающий эндоцитоз TNF α (Marsden et al., 2007). Оказалось также, что модификациям могут подвергаться и метаболитные ГАМК_B-рецепторы. Так же как ГАМК_A-рецепторы, они обновляются в зависимости от условий активации и фосфорилирования и взаимодействуют с адапторными белками AP2 (Wright et al., 2017). В некоторых работах обнаружен регулируемый эндоцитоз и снижение числа мембранных ГАМК_B-рецепторов. В частности, такие изменения наблюдаются в срезах гиппокампа при активации ГАМК_B-рецепторов (Wright et al., 2017). Не исключено, что постактивационная интернализация вносит вклад в функциональную нестабильность мембранных ГАМК_B-рецепторов гиппокампа (Gandolfi et al., 2020).

8.4. Обновление рецепторов и потенциация тормозных синапсов. При простом обновлении мембранного пула эндоцитоз, как правило, компенсируется встраиванием новых рецепторов. Активация экзоцитоза увеличивает пул мембранных рецепторов и, как следствие, потенциальные возможности для потенциации тормозных синапсов (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Choquet, Triller, 2013; Petrini et al., 2014; Kneussel, Hausrat, 2016; Mele et al., 2019). Встраивание дополнительных ГАМК_A-рецепторов исследуется преимущественно при долговременной потенциации тормозных синапсов (Marsden et al., 2007; Petrini et al., 2014; Mele et al., 2016). Было обнаружено, что весь процесс экзоцитоза, от транслокации рецепторов из эндоплазматического ретикула до встраивания в клеточную мембрану, регулируется комплексом белков и ферментов, в том числе ассоциированных с цитоскелетом (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Petrini, Barberis, 2014; Maynard, Triller, 2019; Mele et al., 2019).

8.5. NMDA-зависимое встраивание ГАМК_A-рецепторов. Влияние глутаматергических синапсов на обновление ГАМК_A-рецепторов опосредовано NMDA-рецепторами (Marsden et al., 2010). Их активация стимулирует экзоцитоз, а при оптимизации условий транслокации к зоне синаптического контакта это сопровождается увеличением амплитуды ТПСР (Marsden et al., 2007; Marsden et al., 2010; Luscher et al., 2011). При этом встраивание экстрасинаптических α 5-рецепторов нарушается при блокаде NMDA2A-рецепторов, но улучшается на фоне специфического ингибитора NMDA2B-ре-

цепторов (Wu et al., 2021). Существенный вклад в NMDA-зависимое встраивание вносят сигналы, управляющие доставкой ГАМК_A-рецепторов из внутриклеточных компартментов (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019). Основным звеном этого процесса является ассоциированный с ГАМК_A-рецепторами белок GABARAP (Marsden et al., 2007, Luscher et al., 2011, Vithlani et al., 2011). Связь поддерживается адапторными белками PRIP1/2, взаимодействующими с β -субъединицами и GABARAP и контролирующими участие протеинкиназ и протеинфосфатаз (Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019). Взаимодействующий с микротрубулами и гефрином GABARAP (Luscher et al., 2011; Tuagarajan, Fritschy, 2014) может иметь отношение к доставке встраиваемых рецепторов в зону синапса (Marsden et al., 2007).

При активации внутриклеточного транспорта GABARAP образует комплексы с множеством других адапторных и регуляторных белков, в том числе считавшихся ранее специфичными для глутаматергических синапсов (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2019). Включенный в этот комплекс транспортный белок NSF (Marsden et al., 2007; Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019) начинает активно функционировать при активации CaMKII (Marsden et al., 2007). Протеинкиназа Ca^{2+} фосфорилирует NSF, что стимулирует транслокацию к мембране и синапсу (Chou et al., 2010; Luscher et al., 2011). Идентифицированы белки, ускоряющие (BIG2; Luscher et al., 2011; Mele et al., 2019) или замедляющие (Plic-1; Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2019) высвобождение ГАМК_A-рецепторов из внутриклеточных депо, множество белков, обеспечивающих их транспорт к мембране (Luscher et al., 2011; Vithlani et al., 2011; Mele et al., 2019), а также участие типичных для любого экзоцитоза белков (Gu et al., 2016; Mele et al., 2019).

8.6. Изменение общего числа мембранных рецепторов. Посттрансляционные модификации влияют на число участвующих в рециркуляции рецепторов (Mele et al., 2019), в том числе зависимых от активности нейронов. Повышенная спайковая активность и деполаризация нейронов приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, что стимулирует экзоцитоз ГАМК_A-рецепторов (Saliba et al., 2009), хотя и снижает экспрессию α 1-рецепторов (Chapman et al.,

2022). От активности нейронов зависит убиквитинация и деградация участвующих в рециркуляции рецепторов, а также полиубиквитинация $\beta 3$ -субъединиц, ограничивающая посттрансляционную стабилизацию рецепторов в эндоплазматическом ретикулуме (Saliba et al., 2007). Интенсивная активация и деполяризация нейронов может облегчать полимеризацию актина (Gordon-Weeks, Fournier, 2014), что может повлиять на его участие в мобилизации рецепторов (Marsden et al., 2007; Bannai et al., 2009; Muir et al., 2010; Luscher et al., 2011). Очевидно, что одним из существенных для деполяризации постсинаптического нейрона факторов является снижение эффективности торможения. С другой стороны, активация ГАМКВ-рецепторов при увеличении секреции ГАМК влияет на внутриклеточный транспорт (Wright et al., 2017). Одним из возможных объяснений одновременного усиления фазического и тонического торможения при активации мускариновых рецепторов может быть сдвиг баланса в системе обновления ГАМК_A-рецепторов с преобладанием экзоцитоза (Domínguez et al., 2016). Все эти данные дают основание предполагать, что механизмы адаптации тормозных синапсов в условиях сетевой пластичности могут включать флуктуации баланса интернализации и встраивания ГАМК_A-рецепторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая представленные в обзоре данные, можно видеть, что изменение эффективности возбуждающих синапсов является лишь частью общих механизмов нейросетевой пластичности. Даже самые простые, модельные виды долговременной пластичности не обходятся без сопутствующих модификаций тормозных синапсов, которые вместе с модификациями возбуждающих синапсов приводят к изменению пространственно-временного паттерна реакции на сигнал. Поэтому вряд ли можно рассматривать долговременную пластичность возбуждающих синапсов изолированно в качестве основного механизма обучения и памяти. Фактически, расположенные на шипиках возбуждающие и тормозные синапсы включены в единый модуль обработки информации, где каждый из участников является мишенью и, одновременно с этим, определяет характер долговременных и кратковременных модификаций. Очевидно, что в дальнейшем список участников будет только расширяться.

В настоящее время при исследовании молекулярных механизмов обучения и памяти преобладает аналитический подход, и вопрос о том, что объединяет постсинаптические глутаматные и ГАМК_A-рецепторы и все необходимые для адапционных перестроек белки в единую динамическую систему, обеспечивающую согласованность модификаций, остается открытым. В обзоре приводятся аргументы в пользу того, что в качестве одного из системообразующих факторов может выступать актиновый цитоскелет.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 годы (AAAA-A17-117092040002-6). Дополнительное внешнее финансирование отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Большаков А.П., Розов А.В. Механизмы фасилитации и депрессии в синапсах ЦНС: пресинаптические и постсинаптические компоненты. *Нейрохимия*. 2014. 31 (4): 276–286.
- Валиуллина-Рахматуллина Ф.Ф., Большаков А.П., Розов А.В. Три модальности синаптического выброса нейромедиатора: быстрый синхронный, мультивезикулярный и асинхронный. Сходства и различия в механизмах. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова*. 2019. 69 (1): 3–13.
- Ковалева Т.Ф., Максимова Н.С., Жуков И.Ю., Першин В.И., Мухина И.В., Гайнуллин М.Р. Кофиллин: молекулярно-клеточные функции и роль в функционировании нервной системы. *Нейрохимия*. 2019. 36 (1): 14–23.
- Кудряшова И.В. Пластичность тормозных синапсов как фактор долговременных модификаций. *Нейрохимия*. 2015. 32 (3): 181–191.
- Кудряшова И.В. Молекулярные основы дестабилизации синапсов как фактор структурной пластичности. *Нейрохимия*. 2019. 36 (1): 3–13.
- Кудряшова И.В. Реорганизация актинового матрикса как фактор пресинаптической пластичности. *Нейрохимия*. 2021. 38 (3): 195–204.
- Кудряшова И.В. Тормозный контроль кратковременной пластичности при парной стимуляции зависит от полимеризации актина. *Нейрохимия*. 2022. 39 (2): 131–143.
- Розов А.В., Валиуллина Ф.Ф., Большаков А.П. Механизмы долговременной синаптической пластичности в ГАМКергических синапсах гиппокампа. *Биохимия*. 2017. 82 (3): 389–396.
- Al Awabdh S., Donneger F., Goutierre M., Séveno M., Vigny O., Weinzettl P., Rousseau M., Moutkine I., Lévi S., Marin Ph., Poncer J.Ch. Gephyrin Interacts with the K-Cl Cotransporter KCC2 to regulate its sur-

- face expression and function in cortical neurons. *J. Neurosci.* 2022. 42 (22): 166–182.
- Arancibia-Carcamo L., Yuen E.Y., Muir J., Lumb M.J., Michels G., Saliba R.S., Smart T.G., Yan Zh., Kittler J.T., Moss S.J.* Ubiquitin-dependent lysosomal targeting of GABA(A) receptors regulates neuronal inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106 (41): 17552–17557.
- Bannai H., Lévi S., Schweizer C., Inoue T., Launey T., Racine V., Sibarita J.B., Mikoshiba K., Triller A.* Activity-dependent tuning of inhibitory neurotransmission based on GABA_AR diffusion dynamics. *Neuron.* 2009. 62: 670–682.
- Bannai H., Niwa F., Sherwood M.W., Shrivastava A.N., Arizono M., Miyamoto A., Sugiura K., Lévi S.* Bidirectional control of synaptic GABAAR clustering by glutamate and calcium. *Cell Rep.* 2015. 13: 2768–2780.
- Bartley A.F., Dobrunz L.E.* Short-term plasticity regulates the excitation/inhibition ratio and the temporal window for spike integration in CA1 pyramidal cells. *Eur. J. Neurosci.* 2015. 41: 1402–1415.
- Bausen M., Fuhrmann J.C., Betz H., O'Sullivan G.A.* The state of the actin cytoskeleton determines its association with gephyrin: role of ena/VASP family members. *Mol. Cell Neurosci.* 2006. 31: 376–386.
- Bausen M., Weltzien F., Betz H., O'Sullivan G.A.* Regulation of postsynaptic gephyrin cluster size by protein phosphatase 1. *Mol. Cell Neurosci.* 2010. 44: 201–209.
- Bleckert A., Photowala H., Alford S.* Dual pools of actin at presynaptic terminals. *J. Neurophysiol.* 2012. 107 (12): 3479–3492.
- Bloss E.B., Cembrowski M.S., Karsh B., Colonell J., Fetter R.D., Spruston N.* Structured dendritic inhibition supports branch-selective integration in CA1 pyramidal cells. *Neuron.* 2016. 89: 1016–1030.
- Bogdanov Y., Michels G., Armstrong-Gold C., Haydon P.G., Lindstrom J., Pangalos M., Moss S.J.* Synaptic GABA_A receptors are directly recruited from their extrasynaptic counterparts. *EMBO J.* 2006. 25: 4381–4389.
- Böhme M.A., McCarthy A.W., Grasskamp A.T., Beuschel C.B., Goel P., Jusyte M., Laber D., Huang Sh., Rey U., Petzoldt A.G., Lehmann M., Göttfert F., Haghighi P., Hell S.W., Oswald D., Dickman D., Sigrist S.J., Walter A.M.* Rapid active zone remodeling consolidates presynaptic potentiation. *Nat. Commun.* 2019. 10: 1085.
- Borovac J., Bosch M., Okamoto K.* Regulation of actin dynamics during structural plasticity of dendritic spines: signaling messengers and actin-binding proteins. *Mol. Cell. Neurosci.* 2018. 91: 122–130.
- Bosch M., Castro J., Saneyoshi T., Matsuno H., Sur M., Hayashi Y.* Structural and Molecular Remodeling of Dendritic Spine Substructures during Long-Term Potentiation. *Neuron.* 2014. 82: 444–459.
- Bourne J.N., Harris K.M.* Coordination of size and number of excitatory and inhibitory synapses results in a balanced structural plasticity along mature hippocampal CA1 dendrites during LTP. *Hippocampus.* 2011. 21: 354–373.
- Boyken J., Grønborg M., Riedel D., Urlaub H., Jahn R., Chua J.J.E.* Molecular profiling of synaptic vesicle docking sites reveals novel proteins but few differences between glutamatergic and GABAergic synapses. *Neuron.* 2013. 78: 285–297.
- Cao F., Zhou Z., Pan X., Leung C., Xie W., Collingridge G., Jia Z.* Developmental regulation of hippocampal long-term depression by cofilin-mediated actin reorganization. *Neuropharmacology.* 2017. 112 (2): 66–75.
- Chamma I., Heubl M., Chevy Q., Renner M., Moutkine I., Eugène E., Poncer J.Ch., Lévi S.* Activity-dependent regulation of the K/Cl transporter KCC2 membrane diffusion, clustering and function in hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 2013. 33: 15488–15503.
- Chapman C.A., Nuwer J.L., Jacob T.C.* The Yin and Yang of GABAergic and Glutamatergic Synaptic Plasticity: Opposites in Balance by Crosstalking Mechanisms. *Front. Synapt. Neurosci.* 2022. 14: 911020
- Chevy Q., Heubl M., Goutierre M., Backer S., Moutkine I., Eugène E., Bloch-Gallego E., Lévi S., Ponce J.Ch.* KCC2 gates activity-driven AMPA receptor traffic through cofilin phosphorylation. *J. Neurosci.* 2015. 35 (48): 15772–15786.
- Chiu C.Q., Lur G., Morse T.M., Carnevale N.T., Ellis-Davies G.C., Higley M.J.* Compartmentalization of GABAergic inhibition by dendritic spines. *Science.* 2013. 340: 759–762.
- Chiu C.Q., Barberis A., Higley M.J.* Preserving the balance: Diverse forms of long-term GABAergic synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. 20: 272–281.
- Choquet D., Triller A.* The dynamic synapse. *Neuron.* 2013. 80: 691–703.
- Chou W.-H., Wang D., McMahon T., Qi Z.-H., Spong M., Zhang C., Shokat K.M., Messing R.* GABA(A) receptor trafficking is regulated by PKCε and the N-ethylmaleimide-sensitive factor. *J. Neurosci.* 2010. 30: 13955–13965.
- Cingolani L.A., Goda Y.* Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. 9: 344–356.
- Davenport C.M., Rajappa R., Katchan L., Taylor C.R., Tsai M.-C., Smith C.M., de Jong J.W., Arnold D.B., Lammel S., Kramer R.H.* Relocation of an extrasynaptic GABA_A receptor to inhibitory synapses freezes excitatory synaptic strength and preserves memory. *Neuron.* 2021. 109: 123–134.
- Davis G.W., Muller M.* Homeostatic control of presynaptic neurotransmitter release. *Annu. Rev. Physiol.* 2015. 77: 251–270.
- de Luca E., Ravasenga T., Petrini E.M., Polenghi A., Nieuws T., Guazzi S., Barberis A.* Inter-synaptic lateral diffusion of GABA_A receptors shapes inhibitory synaptic currents. *Neuron.* 2017. 95 (1): 63–69.e5.
- Dejanovic B., Schwarz G.* Neuronal nitric oxide synthase-dependent S-nitrosylation of gephyrin regu-

- lates gephyrin clustering at GABAergic synapses. *J. Neurosci.* 2014. 34: 7763–7768.
- Dejanovic B., Semtner M., Ebert S., Lamkemeyer T., Neuser F., Lüscher B., Meier J.C., Schwarz G. Palmitoylation of gephyrin controls receptor clustering and plasticity of GABAergic synapses. *PLoS Biol.* 2014. 12 (7): e1001908.
- Dityatev A., Schachner M., Sonderegger P. The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010. 11: 735–746.
- Domínguez S., de Sevilla D.F. Buño W. Muscarinic Long-Term Enhancement of Tonic and Phasic GABA Inhibition in Rat CA1 Pyramidal Neurons. *Front. Cell. Neurosci.* 2016. 10: 244.
- Fiumelli H., Briner A., Puskarjov M., Blaesse P., Belem B.J., Dayer A.G., Kaila K., Martin J.L., Vutskits L. An ion transport-independent role for the cation-chloride cotransporter KCC2 in dendritic spinogenesis in vivo. *Cereb. Cortex.* 2013. 23: 378–388.
- Fiumelli H., Cancedda L., Poo M.M. Modulation of GABAergic transmission by activity via postsynaptic Ca^{2+} -dependent regulation of KCC2 function. *Neuron.* 2005. 48: 773–786.
- Flores C.E., Nikonenko I., Mendez P., Fritschy J.-M., Tyagarajan S.K., Muller D. Activity-dependent inhibitory synapse remodeling through gephyrin phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. 112: E65–E72.
- Frias C.P., Liang J., Bresser T., Scheefhals L., van Kersteren M., van Dorland R., Hu H.Y., Bodzeta A., van Bergen en Henegouwen P.M.P., Hoogenraad C.C., Wierenga C.J. Semaphorin4D induces inhibitory synapse formation by rapid stabilization of presynaptic boutons via MET coactivation. *J. Neurosci.* 2019. 39 (22): 4221–4237.
- Fritschy J. Panzanelli P. GABA receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system. *Eur. J. Neurosci.* 2014. 39 (11): 1845–1865.
- Fukazawa Y., Saitoh Y., Ozawa F., Ohta Y., Mizuno K., Inokuchi K. Hippocampal LTP is accompanied by enhanced F-actin content within the dendritic spine that is essential for late LTP maintenance *in vivo*. *Neuron.* 2003. 38: 447–460.
- Galvez B., Gross N., Sumikawa K. Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors protects potentiated synapses from depotentiation during theta pattern stimulation in the hippocampal CA1 region of rats. *Neuropharmacology.* 2016. 105: 378–387.
- Gandolfi D., Bigiani A., Porro C.A., Mapelli J. Inhibitory plasticity: from molecules to computation and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21 (5): 1805.
- Gauvain G., Chamma I., Chevy Q., Cabezas C., Irinopoulou T., Bodrug N., Carnaud M., Lévi S., Poncer J.C. The neuronal K-Cl cotransporter KCC2 influences postsynaptic AMPA receptor content and lateral diffusion in dendritic spines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. 108: 15474–15479.
- Gerrow K., Triller A. GABA_A receptor subunit composition and competition at synapses are tuned by GABA_B receptor activity. *Mol. Cell. Neurosci.* 2014. 60: 97–107.
- Gidon A., Segev I. Principles governing the operation of synaptic inhibition in dendrites. *Neuron.* 2012. 75: 330–341.
- Giesemann T., Schwarz G., Nawrotzki R., Berhörster K., Rothkegel M., Schlüter K., Schrader N., Schindelin H., Mendel R.R., Kirsch J., Jockusch B.M. Complex formation between the postsynaptic scaffolding protein gephyrin, profilin, and Mena: a possible link to the microfilament system. *J. Neurosci.* 2003. 23 (23): 8330–8339.
- Goel P., Dufour Bergeron D., Böhme M.A., Nunnally L., Lehmann M., Buser C., Walter A.M., Sigrist S.J., Dickman D. Homeostatic scaling of active zone scaffolds maintains global synaptic strength. *J. Cell. Biol.* 2019. 218 (5): 1706–1724.
- Gordon-Weeks P.R., Fournier A.E. Neuronal cytoskeleton in synaptic plasticity and regeneration. *J. Neurochem.* 2014. 129: 206–212.
- Gravielle M.C. Regulation of GABA receptors induced by the activation of L-type voltage-gated calcium channels. *Membranes.* 2021. 11: 486.
- Gu J.C. Lee W., Fan Y., Komlos D., Tang X., Sun Ch., Yu K., Hartzell H.C., Chen G., Bamburg J.R., Zheng J.Q. ADF/cofilin-mediated actin dynamics regulate AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Nat. Neurosci.* 2010. 13 (10): 1208–1215.
- Gu Y., Chiu S.L., Liu B., Wu P.H., Delannoy M., Lin D.T., Wirtz D., Haganir R.L. Differential vesicular sorting of AMPA and GABA_A receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. 113 (7): E922–E931.
- Guzman G.A., Guzman R.E., Jordan N., Hidalgo P. A Tripartite interaction among the calcium channel α_1 - and β -subunits and F-actin increases the readily releasable pool of vesicles and its recovery after depletion. *Front. Cell. Neurosci.* 2019. 13: 125.
- Halpain S. Actin in a supporting role. *Nat. Neurosci.* 2003. 6: 101–102.
- Hanus C., Ehrensperger M.-V., Triller A. Activity-dependent movements of postsynaptic scaffolds at inhibitory synapses. *J. Neurosci.* 2006. 26: 4586–4595.
- Hartmann K., Bruehl C., Golovko T., Draguhn A. Fast homeostatic plasticity of inhibition via activity-dependent vesicular filling. *PLoS One.* 2008. 3: e2979.
- Hausrat T.J., Muhia M., Gerrow K., Thomas Ph., Hirdes W., Tsukita S., Heisler F.F., Herich L., Dubroqua S., Breiden P., Feldon J., Schwarz J.R., Yee B.K., Smart T.G., Triller A., Kneussel M. Radixin regulates synaptic GABA_A receptor density and is essential for reversal learning and short-term memory. *Nat Commun.* 2015. 6: 6872.
- Hayama T., Noguchi J., Watanabe S., Takahashi N., Hayashi-Takagi A., Ellis-Davies G.C., Matsuzaki M., Kasai H. GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca^{2+} signaling. *Nat. Neurosci.* 2013. 16 (10): 1409–1416.

- Hennequin G., Agnes E.J., Vogels T.P.* Inhibitory plasticity: Balance, control, and codependence. *Ann. Rev. Neurosci.* 2017. 25: 557–579.
- Holtmaat A., Svoboda K.* Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10: 647–658.
- Honkura N., Matsuzaki M., Noguchi J., Ellis-Davies G.C., Kasai H.* The subspine organization of actin fibers regulates the structure and plasticity of dendritic spines. *Neuron.* 2008. 57: 719–729.
- Horn M.E., Nicoll R.A.* Somatostatin and parvalbumin inhibitory synapses onto hippocampal pyramidal neurons are regulated by distinct mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. 115: 589–594.
- Houston C.M., He Q., Smart T.G.* CaMKII phosphorylation of the GABA_A receptor: receptor subtype- and synapse-specific modulation. *J. Physiol.* 2009. 587: 2115–2125.
- Imoukhuede P.I., Moss F.J., Michael D.J., Chow R.H., Lester H.A.* Ezrin mediates tethering of the gamma-aminobutyric acid transporter GAT1 to actin filaments via a C-terminal PDZ-interacting domain. *Biophys. J.* 2009. 96: 2949–2960.
- Ivanov A., Esclapez M., Pellegrino Ch., Shirao T., Ferhat L.* Drebrin A regulates dendritic spine plasticity and synaptic function in mature cultured hippocampal neurons. *J. Cell. Sci.* 2009. 122: 524–534.
- Jackman S.L., Regehr W.G.* The mechanisms and functions of synaptic facilitation. *Neuron.* 2017. 94: 447–464.
- Jacob T.C., Wan Q., Vithlani M., Saliba R.S., Succol F., Pangalos M.N., Moss S.J.* GABA_A receptor membrane trafficking regulates spine maturity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106 (30): 12500–12505.
- Jacob T.C., Bogdanov Y.D., Magnus C., Saliba R.S., Kittler J.T., Haydon P.G., Moss S.J.* Gephyrin regulates the cell surface dynamics of synaptic GABA_A receptors. *J. Neurosci.* 2005. 25: 10469–10478.
- Kelly M.T., Yao Y., Sondhi R., Sacktor T.C.* Actin polymerization regulates the synthesis of PKMzeta in LTP. *Neuropharmacology.* 2007. 52: 41–45.
- Kitamura A., Ishibashi H., Watanabe M., Takatsuru Y., Brodwick M., Nabekura J.* Sustained depolarizing shift of the GABA reversal potential by glutamate receptor activation in hippocampal neurons. *Neurosci Res.* 2008. 62: 270–277.
- Klausberger T.* GABAergic interneurons targeting dendrites of pyramidal cells in the CA1 area of the hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 2009. 306: 947–957.
- Klug A., Borst J.G., Carlson B.A., Kopp-Scheinflug C., Klyachko V.A., Xu-Friedman M.A.* How do short-term changes at synapses fine-tune information processing? *J. Neurosci.* 2012. 32 (41): 14058–14063.
- Kneussel M., Hausrat T.J.* Postsynaptic neurotransmitter receptor reserve pools for synaptic potentiation. *Trend. Neurosci.* 2016. 39: 170–182.
- Korobova F., Svitkina T.* Molecular architecture of synaptic actin cytoskeleton in hippocampal neurons reveals a mechanism of dendritic spine morphogenesis. *Mol. Biol. Cell.* 2010. 21: 165–176.
- Kowalczyk S., Winkelmann A., Smolinsky B., Förstera B., Neundorff I., Schwarz G., Meier J.C.* Direct binding of GABA_A receptor β 2 and β 3 subunits to gephyrin. *Eur. J. Neurosci.* 2013. 37 (4): 544–554.
- Kudryashova I.V.* Presynaptic plasticity is associated with actin polymerization. *Biochemistry (Moscow).* 2023. 88 (3): 392–403.
- Kullmann D.M., Moreau A.W., Bakiri Y., Nicholson E.* Plasticity of inhibition Neuron. 2012. 75: 951–962.
- Lee H.H., Deeb T.Z., Walker J.A., Davies P.A., Moss S.J.* NMDA receptor activity downregulates KCC2 resulting in depolarizing GABA(A) receptor-mediated currents. *Nat Neurosci.* 2011. 14: 736–743.
- Li H., Khirug S., Cai C., Ludwig A., Blaesse P., Kolikova J., Afzalov R., Coleman S.K., Lauri S., Airaksinen M.S., Keinänen K., Khiroug L., Saarma M., Kaila K., Rivera C.* KCC2 interacts with the dendritic cytoskeleton to promote spine development. *Neuron.* 2007. 56: 1019–1033.
- Lin W.H., Webb D.J.* Actin and actin-binding proteins: masters of dendritic spine formation, morphology, and function. *Open Neurosci. J.* 2009. 3: 54–66.
- Loebrich S., Bähring R., Katsuno T., Tsukita S., Kneussel M.* Activated radixin is essential for GABA_A receptor α 5 subunit anchoring at the actin cytoskeleton. *EMBO J.* 2006. 25(5): 987–999.
- Loebrich S., Benoit M.R., Konopka J.A., Cottrell J.R., Gibson J., Nedivi E.* CPG2 recruits endophilin B2 to the cytoskeleton for activity-dependent endocytosis of synaptic glutamate receptors. *Curr. Biol.* 2016. 26: 296–308.
- Lu W., Bromley-Coolidge S., Li J.* Regulation of GABAergic synapse development by postsynaptic membrane proteins. *Brain Res. Bull.* 2017. 129: 30–42.
- Luscher B., Fuchs T., Kilpatrick C.L.* GABA_A receptor trafficking-mediated plasticity of inhibitory synapses. *Neuron.* 2011. 70: 385–409.
- Lushnikova I., Skibo G., Muller D., Nikonenko I.* Excitatory synaptic activity is associated with a rapid structural plasticity of inhibitory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuropharmacology.* 2011. 60: 757–764.
- Mahadevan V., Woodin M.A.* Regulation of neuronal chloride homeostasis by neuromodulators. *J. Physiol.* 2016. 594: 2593–2605.
- Mapelli J., Gandolfi D., Vilella A., Zoli M., Bigiani A.* Heterosynaptic GABAergic plasticity bidirectionally driven by the activity of pre- and postsynaptic NMDA receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. 113: 9898–9903.
- Marsden K.C., Beattie J.B., Friedenthal J., Carroll R.C.* NMDA receptor activation potentiates inhibitory transmission through GABA receptor-associated protein-dependent exocytosis of GABA_A receptors. *J. Neurosci.* 2007. 27: 14326–14337.
- Marsden K.C., Shemesh A., Bayer K.U., Carroll R.C.* Selective translocation of Ca²⁺/calmodulin protein kinase IIalpha (CaMKIIalpha) to inhibitory

- synapses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010. 107: 20559–20564.
- Marty A., Llano I. Excitatory effects of GABA in established brain networks. *Trend. Neurosci*. 2005. 28: 284–289.
- Matus A. Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science*. 2000. 290: 754–758.
- Maynard S.A., Triller A. Inhibitory receptor diffusion dynamics. *Front. Mol. Neurosci*. 2019. 12: 313.
- McBain C.J., Kaue J.A. Presynaptic plasticity: targeted control of inhibitory networks. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2009. 19 (3): 254–262.
- Mele M., Leal G., Duarte C.B. Role of GABA_AR trafficking in the plasticity of inhibitory synapses. *J. Neurochem*. 2016. 139 (6): 997–1018.
- Mele M., Costa R.O., Duarte C.B. Alterations in GABA_A-receptor trafficking and synaptic dysfunction in brain disorders. *Front. Cell. Neurosci*. 2019. 13: 77.
- Meyer D., Bonhoeffer T., Scheuss V. Balance and stability of synaptic structures during synaptic plasticity. *Neuron*. 2014. 82: 430–443.
- Miki T., Malagon G., Pulido C., Llano I., Neher E., Marty A. Actin- and myosin-dependent vesicle loading of presynaptic docking sites prior to exocytosis. *Neuron*. 2016. 91: 808–823.
- Mochida S. Presynaptic Calcium Channels. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. 20 (9): 2217.
- Monday H.R., Younts T.J., Castillo P.E. Long-term plasticity of neurotransmitter release: Emerging mechanisms and contributions to brain function and disease. *Annu. Rev. Neurosci*. 2018. 41: 299–322.
- Muir J., Arancibia-Carcamo I.L., MacAskill A.F., Smith K.R., Griffin L.D., Kittler J.T. NMDA receptors regulate GABA_A receptor lateral mobility and clustering at inhibitory synapses through serine 327 on the 2 subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. 107: 16679–16684.
- Mukherjee J., Kretschmannova K., Gouzer G., Maric H.-M., Ramsden S., Tretter V., Harvey K., Davies P.A., Triller A., Schindelin H., Moss S.J. The residence time of GABA_ARs at inhibitory synapses is determined by direct binding of the receptor 1 subunit to gephyrin. *J. Neurosci*. 2011. 31 (41): 14677–14687.
- Mullner F.E., Wierenga C.J., Bonhoeffer T. Precision of inhibition: dendritic inhibition by individual GABAergic synapses on hippocampal pyramidal cells is confined in space and time. *Neuron*. 2015. 87: 576–589.
- Nanou E., Catterall W.A. Calcium channels, synaptic plasticity, and neuropsychiatric disease. *Neuron*. 2018. 98: 466–481.
- Neuhoff H., Sassoe-Pognetto M., Panzanelli P., Maas C., Witke W., Kneussel M. The actin-binding protein profilin I is localized at synaptic sites in an activity-regulated manner. *Eur. J. Neurosci*. 2005. 21: 15–25.
- Niwa F., Bannai H., Arizono M., Fukatsu K., Triller A., Mikoshiba K. Gephyrin-independent GABA(A)R mobility and clustering during plasticity. *PLoS One*. 2012. 7: e36148.
- Oh W.C., Lutz S., Castillo P.E., Kwon H.B. De novo synaptogenesis induced by GABA in the developing mouse cortex. *Science*. 2016. 353: 1037–1040.
- Okamoto K., Nagai T., Miyawaki A., Hayashi Y. Rapid and persistent modulation of actin dynamics regulates postsynaptic reorganization underlying bidirectional plasticity. *Nat. Neurosci*. 2004. 7: 1104–1112.
- Ormond J., Woodin M.A. Disinhibition mediates a form of hippocampal long-term potentiation in area CA1. *PLoS One*. 2009. 4: e7224.
- Ouyang Y., Wong M., Capani F., Rensing N., Lee C.-S., Liu Q., Neusch C., Martone M.E., Wu J.Y., Yamada K., Ellisman M.H., Choi D.W. Transient decrease in F-actin may be necessary for translocation of proteins into dendritic spines. *Eur. J. Neurosci*. 2005. 22 (12): 2995–3005.
- Pennacchiotti F., Vascon S., Nieuws T., Rosillo C., Das S., Tyagarajan S.K., Diaspro A., Del Bue A., Petrini E.M., Barberis A., Zanacchi F.C. Nanoscale molecular reorganization of the inhibitory postsynaptic density is a determinant of gabaergic synaptic potentiation. *J. Neurosci*. 2017. 37 (7): 1747–1756.
- Petrini E.M., Ravasenga T., Hausrat T.J., Iurilli G., Olcese U., Racine V., Sibarita J.-B., Jacob T.C., Moss S.J., Benfenati F., Medini P., Kneussel M., Barberis A. Synaptic recruitment of gephyrin regulates surface GABA_A receptor dynamics for the expression of inhibitory LTP. *Nat. Commun*. 2014. 5: 3921.
- Petrini E.M., Barberis A. Diffusion dynamics of synaptic molecules during inhibitory postsynaptic plasticity. *Front. Cell. Neurosci*. 2014. 8: 300.
- Pizzarelli R., Griguoli M., Zacchi P., Petrini E.M., Barberis A., Cattaneo A., Cherubini E. Tuning GABAergic inhibition: gephyrin molecular organization and functions. *Neuroscience*. 2020. 439: 125–136.
- Poulopoulos A., Aramuni G., Meyer G., Soykan T., Hoon M., Papadopoulos T., Zhang M., Paarmann I., Fuchs C., Harvey K., Jedlicka P., Schwarzacher S.W., Betz H., Harvey R.J., Brose N., Zhang W., Varoqueaux F. Neuroligin 2 drives postsynaptic assembly at perisomatic inhibitory synapses through gephyrin and collybistin. *Neuron*. 2009. 63 (5): 628–642.
- Puskarjov M., Ahmad F., Kaila K., Blaesse P. Activity-dependent cleavage of the K-Cl cotransporter KCC2 mediated by calcium-activated protease calpain. *J. Neurosci*. 2012. 32: 11356–11364.
- Ramachandran B., Frey J.U. Interfering with the actin network and its effect on long-term potentiation and synaptic tagging in hippocampal CA1 neurons in slices in vitro. *J. Neurosci*. 2009. 29: 12167–12173.
- Rannals M.D., Kapur J. Homeostatic strengthening of inhibitory synapses is mediated by the accumulation of GABA_A receptors. *J. Neurosci*. 2011. 31 (48): 17701–17712.
- Ravasenga T., Ruben M., Regio V., Polenghi A., Petrini E.M., Barberis A. Spatial regulation of coordinated excitatory and inhibitory synaptic plasticity at dendritic synapses. *Cell. Rep*. 2022. 38: 110347.

- Renner M., Schweizer C., Bannai H., Triller A., Lévi S. Diffusion barriers constrain receptors at synapses. *PLoS ONE*. 2012. 7: e43032.
- Rex C.S., Gavin C.F., Rubio M.D., Kramar E.A., Chen L.Y., Jia Y., Haganir R.L., Muzyczka N., Gall C.M., Miller C.A., Lynch G., Rumbaugh G. Myosin IIB regulates actin dynamics during synaptic plasticity and memory formation. *Neuron*. 2010. 67 (4): 603–617.
- Rex C.S., Chen L.Y., Sharma A., Liu J., Babayan A.H., Gall C.M., Lynch G. Different Rho GTPase-dependent signaling pathways initiate sequential steps in the consolidation of long-term potentiation. *J. Cell. Biol.* 2009. 186: 85–97.
- Rosenmund C., Westbrook G.L. Calcium-induced actin depolymerization reduces NMDA channel activity. *Neuron*. 1993. 10: 805–814.
- Runge K., Cardoso C. de Chevigny A. Dendritic spine plasticity: Function and mechanisms. *Front. Synapt. Neurosci.* 2020. 12: 36.
- Rust M.B., Gurniak C.B., Renner M., Vara H., Morando L., Görlich A., Sassoè-Pognetto M., Banchaouchi M.A., Giustetto M., Triller A., Choquet D., Witke W. Learning, AMPA receptor mobility and synaptic plasticity depend on n-cofilin-mediated actin dynamics. *EMBO J.* 2010. 29 (11): 1889–1902.
- Saliba R.S., Kretschmannova K., Moss S.J. Activity-dependent phosphorylation of GABAA receptors regulates receptor insertion and tonic current. *EMBO J.* 2012. 31: 2937–2951.
- Saliba R.S., Michels G., Jacob T.C., Pangalos M.N., Moss S.J. Activity-dependent ubiquitination of GABA(A) receptors regulates their accumulation at synaptic sites. *J. Neurosci.* 2007. 27: 13341–13351.
- Saliba R.S., Pangalos M., Moss S.J. The ubiquitin-like protein Plic-1 enhances the membrane insertion of GABAA receptors by increasing their stability within the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 2008. 283: 18538–18544.
- Saliba R.S., Gu Z., Yan Z., Moss S.J. Blocking L-type voltage-gated Ca²⁺ channels with dihydropyridines reduces gamma-aminobutyric acid type A receptor expression and synaptic inhibition. *J. Biol. Chem.* 2009. 284: 32544–32550.
- Serwanski D.R., Miralles C.P., Christie S.B., Mehta A.K., Li X., De Blas A.L. Synaptic and nonsynaptic localization of GABAA receptors containing the alpha5 subunit in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 2006. 499 (3): 458–470.
- Shao C., Dong J., Zhao M., Liu S., Wang X., Yu Y., Fang L., Zhu Z., Chen Q., Xiao X., Zhang W.-N., Yang K. Presynaptic GABA_B receptors differentially modulate GABA release from cholecystokinin and parvalbumin interneurons onto CA1 pyramidal neurons: A cell type-specific labeling and activating study. *Neurosci. Lett.* 2022. 772: 136448.
- Shrivastava A.N., Triller A., Sieghart W. GABA_A receptors: post-synaptic co-localization and cross-talk with other receptors. *Front. Cell. Neurosci.* 2011. 5: 7.
- Smith K.R., Davenport E.C., Wei J., Li X., Pathania M., Vaccaro V., Yan Z., Kittler J.T. GIT1 and betaPIX are essential for GABAA receptor synaptic stability and inhibitory neurotransmission. *Cell. Rep.* 2014. 9: 298–310.
- Sprekeler H. Functional consequences of inhibitory plasticity: homeostasis, the excitation-inhibition balance and beyond. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. 43: 198–203.
- Thalhammer A., Cingolani L.A. Cell adhesion and homeostatic synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2014. 78: 23–30.
- Tong L., Prieto G.A., Cotman C.W. IL-1 β suppresses cLTP-induced surface expression of GluA1 and actin polymerization via ceramide-mediated Src activation. *J. Neuroinflammation*. 2018. 15: 127.
- Tyagarajan S.K., Fritschy J.M. Gephyrin: a master regulator of neuronal function? *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. 15: 141–156.
- Vargas-Caballero M., Martin L.J., Salter M.W., Orser B.A., Paulsen O. alpha5 Subunit-containing GABA(A) receptors mediate a slowly decaying inhibitory synaptic current in CA1 pyramidal neurons following Schaffer collateral activation. *Neuropharmacology*. 2009. 58: 668–675.
- Villa K.L., Berry K.P., Subramanian J., Cha J.W., Oh W.C., Kwon H.B., Kubota Y., So P.T., Nedivi E. Inhibitory synapses are repeatedly assembled and removed at persistent sites in vivo. *Neuron*. 2016. 89 (4): 756–769.
- Virtanen M.A., Uvarov P., Mavrovic M., Poncer J.C., Kaila K. The multifaceted roles of KCC2 in cortical development. *Trend. Neurosci.* 2021. 44: 378–392.
- Vithlani M., Moss S.J., Terunuma M. The dynamic modulation of GABA_A receptor trafficking and its role in the formation of inhibitory synapses. *Physiol. Rev.* 2011. 91: 1009–1022.
- Vlachos A., Reddy-Alla S., Papadopoulos T., Deller T., Betz H. Homeostatic regulation of gephyrin scaffolds and synaptic strength at mature hippocampal GABAergic postsynapses. *Cereb. Cortex*. 2013. 23: 2700–2711.
- Wang J., Liu S., Haditsch U., Tu W., Cochrane K., Ahmadian G., Tran L., Paw J., Wang Y., Mansuy I., Salter M.M., Lu Y.M. Interaction of calcineurin and type-A GABA receptor gamma 2 subunits produces long-term depression at CA1 inhibitory synapses. *J. Neurosci.* 2003. 23: 826–836.
- Wang L., Maffei A. Inhibitory plasticity dictates the sign of plasticity at excitatory synapses. *J. Neurosci.* 2014. 34: 1083–1093.
- Wang W., Gong N., Xu T.L. Downregulation of KCC2 following LTP contributes to EPSP-spike potentiation in rat hippocampus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. 343: 1209–1215.
- Watanabe M., Fukuda A. Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system. *Front. Cell. Neurosci.* 2015. 9: 371.
- Wei J., Zhang M., Zhu Y., Wang J.-H. Ca(2+)-calmodulin signalling pathway up-regulates GABA synaptic

- transmission through cytoskeleton-mediated mechanisms. *Neuroscience*. 2004. 127 (3): 637–647.
- Willadt S., Nenniger M., Vogt K.E. Hippocampal feed-forward inhibition focuses excitatory synaptic signals into distinct dendritic compartments. *PLoS One*. 2013. 8 (11): e80984.
- Wright R., Newey S.E., Ilie A., Wefelmeyer W., Raimondo J.V., Ginham R., McIlhinney R.A.J., Akerman C.J. Neuronal Chloride Regulation via KCC2 Is Modulated through a GABA_B Receptor Protein Complex. *J. Neurosci*. 2017. 37 (22): 5447–5462.
- Wu X.S., Lee S.H., Sheng J., Zhang Z., Zhao W.D., Wang D., Jin Y., Charnay P., Ervasti J.M., Wu L.G. Actin is crucial for all kinetically distinguishable forms of endocytosis at synapses. *Neuron*. 2016. 92 (5): 1020–1035.
- Wu K., Castellano D., Tian Q., Lu W. Distinct regulation of tonic GABAergic inhibition by NMDA receptor subtypes. *Cell. Rep*. 2021. 37: 109960.
- Wyroślak M., Lebeda K., Mozrzymas J.W. Induction of inhibitory synaptic plasticity enhances tonic current by increasing the content of $\alpha 5$ -Subunit Containing GABAA Receptors in Hippocampal Pyramidal Neurons. *Neuroscience*. 2021. 467: 39–46.
- Xue J.-G., Masuoka T., Gong X.-D., Chen K.-S., Yanagawa Y., Law S.K. A., Konishi S. NMDA receptor activation enhances inhibitory GABAergic transmission onto hippocampal pyramidal neurons via presynaptic and postsynaptic mechanisms. *J. Neurophysiol*. 2011. 105 (6): 2897–2906.
- Yan Zh., Kim E., Datta D., Lewis D.A., Soderling S.H. Synaptic actin dysregulation, a convergent mechanism of mental disorders? *J. Neurosci*. 2016. 36 (45): 11411–11417.
- Yang Y., Wang X.B., Frerking M., Zhou Q. Spine expansion and stabilization associated with long-term potentiation. *J. Neurosci*. 2008. 28: 5740–5751.
- Yap E.L., Pettit N.L., Davis C.P., Nagy M.A., Harmin D.A., Golden E., Dagliyan O., Lin C., Rudolph S., Sharma N., Griffith E.C., Harvey C.D., Greenberg M.E. Bidirectional perisomatic inhibitory plasticity of a Fos neuronal network. *Nature*. 2020. 590: 115–121.
- Yoshihara Y., De Roo M., Muller D. Dendritic spine formation and stabilization. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2009. 19: 146–153.
- Zarnowska E.D., Keist R., Rudolph U. Pearce R.A. GABAA receptor alpha5 subunits contribute to GABAA, slow synaptic inhibition in mouse hippocampus. *J. Neurophysiol*. 2009. 101: 1179–1191.

COORDINATING ROLE OF ACTIN CYTOSKELETON IN SHORT-TERM PLASTICITY OF NEURAL ENSEMBLES INVOLVING EXCITATORY AND INHIBITORY SYNAPSES

I. V. Kudryashova[#]

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

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

The problem of frequency coding is closely related to the studies of inhibitory transmission as a factor of neural network plasticity. The review presents basic mechanisms of inhibitory control of spatio-temporal pattern of neural activity during signal processing. Current views are analyzed in respect of dynamic synapses, their instability and variation within the ongoing activity. The results presented here demonstrate that short-term plasticity operates with the combined contribution of excitatory and inhibitory synapses. The role of GABAergic potentials in modulation of intracellular messenger's activity is discussed, including those implicated in postsynaptic modifications of excitatory and inhibitory transmission. The main topics concerning the molecular mechanisms centered on the lateral diffusion of GABA_A receptors. The data of many reports argue for coordinating role of actin cytoskeleton. It is proposed that postsynaptic mechanisms underlying GABA_A plasticity may be activated in result of fast adaptation of actin cytoskeleton and associated proteins to disbalance between excitation and inhibition.

Keywords: short-term plasticity, inhibitory control, actin cytoskeleton, synaptic destabilization, lateral diffusion of GABA_A receptors

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821+159.91

БАЗОВАЯ И СУПЕРОРДИНАТНАЯ КАТЕГОРИЗАЦИЯ ИЗОБРАЖЕНИЙ. ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ КОНГРУЭНТНОСТИ И ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО СТИМУЛА

© 2023 г. Н. Ю. Герасименко¹, *, А. Б. Кушнир¹, Е. С. Михайлова¹

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

*e-mail: nataliagerasimenko@gmail.com

Поступила в редакцию 21.04.2023 г.

После доработки 24.05.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

На здоровых молодых испытуемых с использованием модели прямой маскировки исследовали влияние временных характеристик предъявления маски на выполнение базовой и суперординатной категоризации (БК и СК) изображений предметов. Маска могла быть конгруэнтной, неконгруэнтной или семантически нейтральной по отношению к значимому изображению. В первой серии анализировали влияние асинхронности начала предъявления стимулов (АНС, интервала времени между началом предъявления маски и стимула), которая изменялась от 100 до 350 мс с шагом 50 мс при постоянной длительности маски 100 мс. Во второй анализировали влияние длительности маски, которая увеличивалась от 100 до 250 мс с шагом 50 мс при постоянной АНС 250 мс. Показано, что СК происходила быстрее, чем БК. Предположительно это связано с участием в СК низкочастотной составляющей описания стимула, быстро передающейся по магноцеллюлярному зрительному пути. БК по сравнению с СК более чувствительна к временным характеристикам маски и ее категориальной принадлежности. При этом изменение АНС оказывало большее влияние на время реакции, чем длительность маски. Если исходить из предположения, что изменения АНС влияют на ранний перцептивный этап переработки стимула, то его чувствительность к незначимой информации проявляется в более отчетливой зависимости БК от АНС по сравнению с СК.

Ключевые слова: человек, зрение, категоризация, прямая маскировка, прайминг, асинхронность начала стимула, длительность

DOI: 10.31857/S0044467723050040, EDN: EUQNIW

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основ мыслительной деятельности человека является способность относить бесконечное множество окружающих нас объектов к отдельным категориям (Codispoti et al., 2006; Rabi et al., 2018). Если бы мы не обладали этой способностью, мы не смогли бы действовать ни в физическом мире, ни в нашей интеллектуальной жизни (Лакофф, 2004).

Категории образуют иерархическую структуру, внутри которой каждый объект относится к нескольким категориям разного уровня. Например, один и тот же предмет на базовом уровне будет относиться к категории “стол”, на суперординатном — “мебель”, а на

субординатном он будет категоризоваться как “письменный стол” (Fabre-Thorpe, 2011).

Вопрос о механизмах категоризации изображений на разных уровнях остается пока открытым. Согласно первоначальной гипотезе, выдвинутой Элеонорой Рош, любой объект окружающего мира первоначально относится к базовой категории, и лишь потом может категоризоваться на других уровнях, поэтому базовый уровень был обозначен как “уровень ввода” (Rosch et al., 1976). Однако не для всех категорий изображений уровнем ввода служит базовый. Нетипичные представители базовых категорий могут первоначально категоризоваться на субординатном уровне. Например, такие нетипичные представители базовой категории “птицы”, как павлины, совы и утки,

первоначально относят к этим субординатным категориям и только потом категоризируются на базовом уровне (Potter, Hagmann, 2015). Встречается и другая ситуация: при коротких длительностях предъявления стимул быстрее относят к суперординатной категории, чем к базовой (Vanmarcke et al., 2016; Wu et al., 2015).

Предполагается, что главную роль в категоризации изображений играют репрезентации образов в нижневисочной коре (Grill-Spector, Weiner, 2014). Они формируют вложенную друг в друга пространственную иерархию, в которой базовые репрезентации оказываются составной частью более крупных суперординатных репрезентаций (Rajalingham, DiCarlo, 2019; Margalit et al., 2020). Данные большинства исследований указывают на то, что при одновременной активации репрезентации изображений различных категорий могут взаимодействовать друг с другом (Cohen et al., 2014, 2017). Например, в работе Cohen и соавторов показано, что испытуемые лучше замечали смену изображения в наборе, если одновременно предъявляемые стимулы принадлежали к двум разным категориям, а не к одной. Анализ данных фМРТ показал, что поведенческое улучшение было более выраженным, когда отмечались отчетливые различия в активации затылочно-височной коры при опознании каждой из двух категорий по отдельности (Cohen et al., 2014).

Для изучения процесса категоризации изображений на разных уровнях можно использовать метод прямой маскировки, при котором испытуемому последовательно предъявляют два изображения – незначимый дистрактор (маску) и значимый стимул. Подобные исследования были предприняты как нами (Герасименко и др., 2019), так и другими авторами (Poncet et al., 2020). В нашем предыдущем исследовании показано, что при базовой категоризации семантически близкое маскирующее изображение вызывало ухудшение опознания стимула. При опознании на суперординатном уровне, напротив, наблюдали облегчение опознания целевого изображения в случае конгруэнтной пары маска-стимул (Герасименко и др., 2019). В работе Poncet и соавторов изучали влияние не только уровня категоризации и степени категориальной близости дистрактора и стимула, но и асинхронности начала стимулов (АНС, SOA – stimulus onset asynchrony – величина интервала между началом предъявления дистрактора и целевого изображения), которая со-

ставляла или 80, или 180 мс (Poncet et al., 2020). Улучшение опознания при базовой категоризации зависело как от степени семантической близости прайма и стимула, так и от временных параметров их предъявления. Конгруэнтный прайм (птица при опознании изображения другой птицы) вызывал облегчение опознания при обеих использованных в работе длительностях АНС (Poncet et al., 2020). По-другому действовало неконгруэнтное семантически близкое изображение: при меньшей АНС (80 мс) оно облегчало базовую категоризацию целевых изображений, при большей (180 мс), наоборот, приводило к ухудшению по сравнению с семантически далеким праймом (изображением транспорта) (Poncet et al., 2020). Последний результат совпадает с нашими данными об ухудшении базовой категоризации при использовании семантически близкой маски (Герасименко и др., 2019). При суперординатной категоризации конгруэнтный прайм убыстрял опознание значимого изображения, это облегчение было более выражено при большей величине АНС (Poncet et al., 2020). Похожие результаты были получены при использовании экспериментальной модели совмещения изображения и слова (picture-word interference) (Hantsch et al., 2012; Roelofs, Piai, 2017). При категоризации изображения на базовом уровне семантически близкий дистрактор (например, слово “собака” для изображения кошки) вызывал увеличение времени реакции (ВР) опознания. При суперординатной категоризации семантически близкий дистрактор, напротив, уменьшал ВР (Hantsch et al., 2012; Roelofs, Piai, 2017).

Таким образом, в большинстве современных работ, посвященных изучению категоризации изображений, анализировали влияние категориальной принадлежности дистрактора и стимула. Работы, в которых бы исследовали влияние временных параметров предъявления предшествующего незначимого изображения на опознание целевого стимула, немногочисленны. В паре “дистрактор – целевой стимул” можно варьировать два временных параметра: длительность дистрактора и асинхронность начала стимулов (АНС). Возникает вопрос, на какие этапы переработки целевого изображения могут повлиять два этих параметра. В работе Eddy и Holcomb при использовании парадигмы прайминга повторением сравнивали влияние длительности прайма и АНС на амплитудно-временные характеристики ком-

понентов зрительных вызванных потенциалов (ВП) (Eddy, Holcomb, 2010). Показано, что величина АНС влияет только на амплитуду среднелатентных компонентов зрительных ВП на целевой стимул, в то время как длительность предъявления прайма действовала как на среднелатентные, так и на поздние компоненты. Авторы предположили, что изменение длительности АНС в большей степени влияло на перцептивный этап переработки зрительной информации (Eddy, Holcomb, 2010), что может быть связано с тем, что даже кратковременная демонстрация изображения приводит к активации соответствующих репрезентаций в нижневисочной коре, и эта активация сохраняется как минимум в течение 300 мс (Rolls, Tovee, 1994). Увеличение же длительности прайма приводило к более глубокой его переработке и влияло на более поздний семантический компонент N400 (Eddy, Holcomb, 2010). Влияние глубины переработки первого незначимого стимула было проанализировано Jiang и соавторами при использовании в качестве незначимых изображений фотографий лиц людей, а в качестве целевых стимулов — слов, обозначающих людей женского или мужского пола (Jiang et al., 2016). Предшествующее изображение могло быть конгруэнтно слову (например, женское лицо и слово “мать”), а могло быть неконгруэнтно (мужское лицо и слово “сестра”). При небольшой длительности незначимого изображения и АНС 50 мс наблюдался эффект негативного прайминга: слово-стимул опознавалось хуже, если ему предшествовало конгруэнтное изображение (Jiang et al., 2016). Увеличение длительности дистрактора и АНС до 250 мс приводило к возникновению эффекта положительного прайминга, который полностью исчезал при 500 мс (Jiang et al., 2016). В наших предшествующих работах при небольшой длительности предъявления первого маскирующего изображения мы также наблюдали ухудшение опознания стимула для конгруэнтной пары маска-стимул (например, маска-животное и стимул-животное) (Калинин и др., 2014; Герасименко и др., 2019).

Цель настоящего исследования — изучить влияние временных параметров предъявления предшествующего незначимого изображения на категоризацию изображений на базовом и суперординатном уровнях. Для этого были проведены две экспериментальные серии. В первой варьировалась величина АНС

при постоянной длительности предъявления дистрактора, во второй изменялась длительность при постоянной АНС. Анализировали параметры поведенческих ответов испытуемых — точность и время реакции.

МЕТОДИКА

Характеристика группы испытуемых. В исследовании влияния величины АНС на базовую и суперординатную категоризацию участвовало 26 испытуемых (10 мужчин и 16 женщин, средний возраст 23.3 ± 0.8 лет). По самоотчету четверо испытуемых были левшами, все остальные были правшами. Одна из испытуемых была исключена из последующего анализа, так как допустила много ошибок (77% в серии с базовой категоризацией) при выполнении экспериментального задания. В исследовании влияния длительности маски на базовую и суперординатную категоризацию участвовало 26 человек (10 мужчин и 16 женщин, средний возраст 22.2 ± 0.7 лет). По самоотчету один испытуемый был левшой, остальные правшами. Только четверо испытуемых участвовало в обоих исследованиях, интервал между экспериментами составил от 3 до 6 месяцев. От всех испытуемых было получено письменное согласие на проведение исследования, согласно протоколу, утвержденному этической комиссией ИВНД и НФ РАН. Исследование проводилось в дневное время, с 10:00 до 17:00.

Стимулы. В качестве целевых и маскирующих стимулов использовали черно-белые фотографии предметов (рис. 1 (а)). Исходные изображения выбирали из цветных фотографий, размещенных в сети Интернет в свободном доступе. Выбранные изображения вырезали из фона с помощью инструментов программы Adobe Photoshop CS6 и помещали по центру заранее созданного макета с белым фоном размером 800×600 пикселей. Размер самого изображения составлял 210×210 пикселей, разрешение — 72 точки на дюйм (72 dpi). Далее цветное изображение превращали в черно-белое, переводя его из режима RGB в режим градаций серого. Размер изображения на экране монитора — 8–10 см по ширине и по высоте, что в условиях эксперимента (120 см от экрана до глаз испытуемого) составляло 3.8° – 4.8° .

Ход психофизического эксперимента по изучению влияния АНС. Каждый испытуемый участвовал в двух экспериментальных сериях

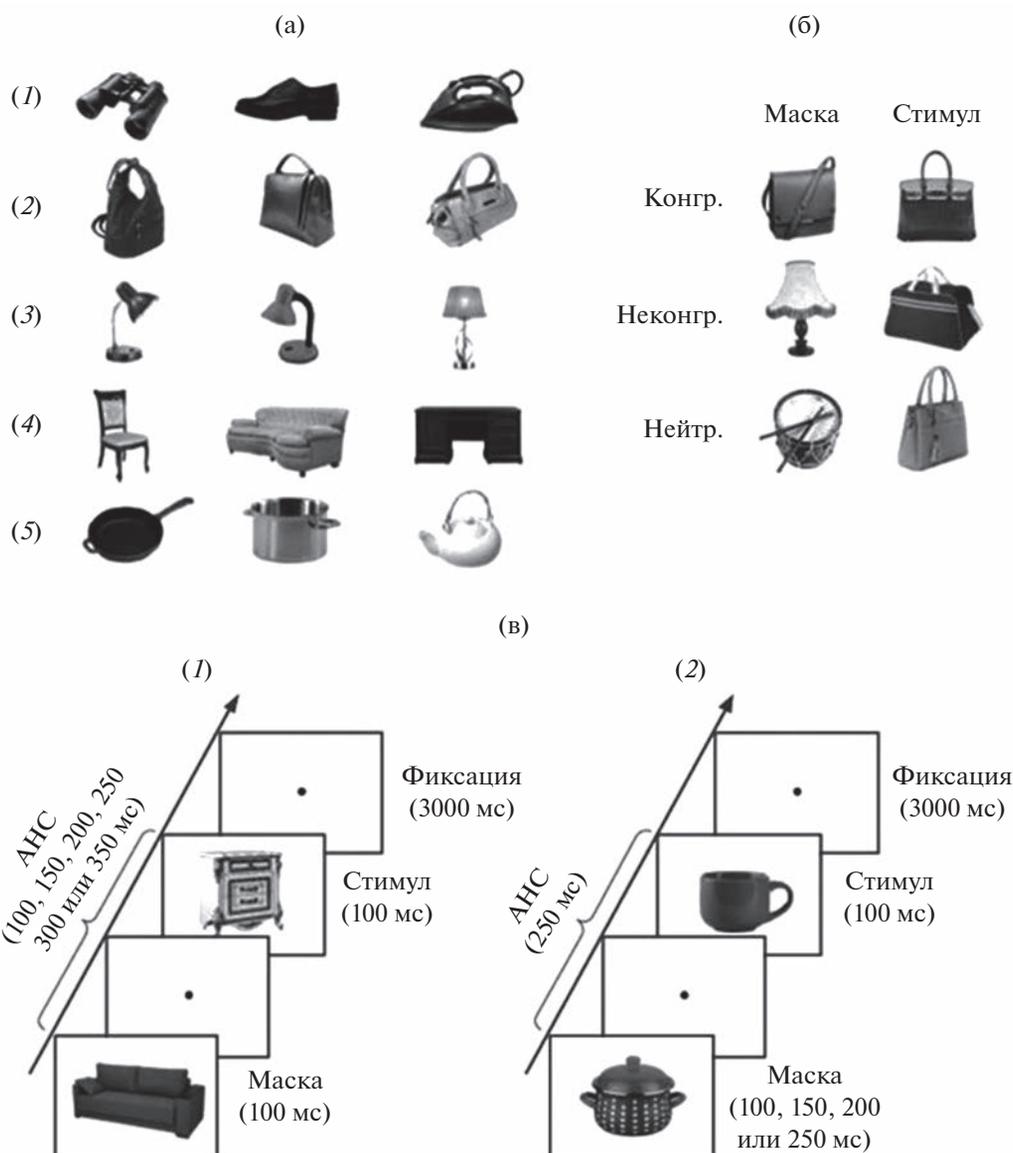


Рис. 1. Дизайн эксперимента. (а) – примеры масок и стимулов различных категорий: (1) – бытовые предметы, (2) – сумки, (3) – настольные лампы, (4) – мебель, (5) – посуда. (б) – примеры пар маска-стимул для серии с базовой категоризацией. Приведены варианты конгруэнтной, неконгруэнтной и нейтральной пар. (в) – временные схемы предъявления изображений: (1) – для серии по изучению влияния изменения АНС, (2) – для серии по изучению влияния изменения длительности предъявления маски.

Fig. 1. Experimental design. (а) – examples of masks and stimuli belonging to various categories: (1) – man-made objects, (2) – bags, (3) – desk lamps, (4) – furniture, (5) – dishes. (б) – examples of mask-stimulus pairs for basic-level categorization task. Variants of congruent, incongruent and neutral pairs are given. (в) – stimulus presentation sequence: (1) – trial procedure for investigation of SOA influence, (2) – trial procedure for investigation of mask duration influence.

с базовой (использовались базовые категории предметов “сумка” и “настольная лампа”) и суперординатной (“мебель” и “посуда”) категоризацией изображений. Значимым стимулам предшествовали незначимые изображения – маски. Примеры пар масок и стимулов приведены на рис. 1 (б). Использовались три

варианта маскировки: (1) конгруэнтная маска – изображение той же категории (например, маска – сумка и стимул – сумка); (2) неконгруэнтная маска – несовпадающее изображение, относящееся к другой категории (например, маска – сумка и стимул – настольная лампа); (3) нейтральная маска –

несовпадающее изображение предмета (например, маска – барабан и стимул – сумка). Неконгруэнтные маски относились к тем же категориям, что и целевые стимулы (“сумка” и “настольная лампа” для базовой категоризации, “мебель” и “посуда” для суперординатной). Нейтральная маска не принадлежала ни к одной из опознаваемых испытуемыми категорий (например, скрипка, зонт, утюг, ключ). Для каждой из опознаваемых категорий было создано 16 изображений (8 использовались в качестве целевых стимулов, а другие 8 – в качестве масок), еще 16 изображений служили нейтральными масками (по 8 для каждой из серий). Если изображение присутствовало среди масок, оно не могло использоваться в качестве стимула, и наоборот. Для каждого блока экспериментальной серии было составлено 48 пар маска-стимул, каждая из которых в ходе эксперимента предъявлялась 2 раза. Серии по изучению влияния АНС состояли из 6 блоков (всего 288 пар маска-стимул), а по изучению влияния длительности – из 4 (192 пары маска-стимул). Длительность предъявления маски – 100 мс, стимула – также 100 мс. Интервал от окончания предъявления стимула до появления маски из следующей пары составлял 3 с (рис. 1 (в)).

Во время эксперимента испытуемый сидел в звукозаглушенной камере перед экраном монитора Samsung S27A750D (диагональ 27 дюймов, разрешение 1920 × 1080, частота обновления 60 Гц) на расстоянии 120 см. Предъявление стимулов, регистрацию точности опознания (в %) и времени реакции (ВР, мс) проводили с помощью программы E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., США) с выносной клавиатурой Serial Response Box. Испытуемых просили нажимать на клавиши Serial Response Box быстро, стараясь избегать ошибок.

Каждая серия начиналась с появления на экране монитора инструкции. Например, для серии с базовой категоризацией инструкция выглядела так: “При появлении изображения сумки нажмите на цифру 1. При появлении изображения настольной лампы нажмите на цифру 2”. Серия начиналась с тренировки для выработки моторного навыка, в ходе которой стимулы предъявляли без маски, а испытуемый обучался нажимать на соответствующие им клавиши выносной клавиатуры Serial Response Box. Далее следовала основная часть, в которой каждому стимулу предшествовало незначимое маскирующее изображение. Основная часть состояла из шести

блоков, разделённых паузами, длительность которых регулировал сам испытуемый. Блоки отличались между собой величиной АНС. Самая короткая АНС составляла 100 мс, т.е. стимул предъявлялся сразу после выключения маски, в других блоках АНС пошагово увеличивали на 50 мс, то есть она составляла 150, 200, 250, 300 и 350 мс. Блоки предъявлялись в случайном порядке. Для того чтобы избежать заучивания сочетаний масок и стимулов, пары изображений между блоками отличались.

Ход психофизического эксперимента по изучению влияния длительности маски. В данном исследовании использовались те же маски и стимулы, что и при изучении влияния АНС. Оно также состояло из двух серий на базовую и суперординатную категоризацию. Каждая серия включала в себя четыре блока с разной длительностью маски: 100, 150, 200 и 250 мс, которые предъявлялись в случайном порядке. АНС в ходе эксперимента была постоянной и составляла 250 мс. Стимул появлялся на экране на 100 мс, интервал между парами маска-стимул составлял 3 с (рис. 1 (в)).

Использование метода экспоненциальной регрессии для анализа зависимости ВР от величины АНС. Зависимость величины ВР от АНС наиболее полно описывается уравнением экспоненциальной регрессии:

$$y = A + Be^{Cx},$$

где y – время реакции, x – величина АНС, A – коэффициент, описывающий асимптотическое предельное значение ВР при большом АНС, B – диапазон изменений, C – показатель скорости изменения ВР относительно величины предшествующего значения. В программе Statistica 10.0 вычисляли уравнение экспоненциальной регрессии и строили графики зависимости ВР от величины АНС при категоризации на базовом и суперординатном уровнях для трех типов масок.

Анализ прайминг-эффекта. Прайминг-эффект вычисляли для каждого испытуемого как разницу между ВР опознания изображения с неконгруэнтными и конгруэнтными масками ($ВР_{неконгр} - ВР_{конгр}$).

Статистическая обработка. С помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA RM) анализировали ВР, величину прайминг-эффекта и точность опознания изображений. При анализе эффектов АНС учитывали влияние факторов УРОВЕНЬ

(2 уровня — базовый и суперординатный), МАСКА (3 уровня) и АНС (6 уровней: 100, 150, 200, 250, 300 и 350 мс). При оценке эффектов длительности маски учитывали влияние факторов УРОВЕНЬ (2 уровня), МАСКА (3 уровня) и ДЛИТЕЛЬНОСТЬ (4 уровня: 100, 150, 200 и 250 мс). Дисперсионный анализ величины прайминг-эффекта проводили с учетом факторов УРОВЕНЬ и временных параметров предъявления маски (АНС или ДЛИТЕЛЬНОСТИ). Результаты ANOVA при необходимости корректировали поправкой Гринхауса—Гейсера. При внутригрупповых post-hoc-сопоставлениях использовали Тьюки-тест. Статистический анализ проводили в программах IBM SPSS 23.0 и Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ влияния АНС. Дисперсионный анализ ВР показал достоверное влияние факторов АНС $F(5, 120) = 6.15, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.20$, МАСКА $F(2, 48) = 37.08, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.61$ и взаимодействия УРОВЕНЬ \times МАСКА $F(2, 48) = 5.35, p = 0.008, \eta_p^2 = 0.18$. Как видно на рис. 2, независимо от уровня категоризации и типа маски, наибольшее ВР наблюдается при АНС 100 мс, т.е. когда стимул появляется сразу после маски. При увеличении АНС от 100 до 200 мс ВР резко уменьшается, дальнейшее увеличение АНС практически не влияет на величину ВР. Конгруэнтная маска облегчает опознание значимого стимула, при ней ВР достоверно меньше, чем при других типах маскировки ($p = 0.0001$ по сравнению с неконгруэнтной маской при обоих вариантах категоризации, $p = 0.0001$ и $p = 0.001$ по сравнению с нейтральной маской для базового и суперординатного уровней соответственно). Неконгруэнтная маска затрудняет категоризацию изображений, что выражается в более высоких значениях ВР по сравнению с конгруэнтной и нейтральной масками. Нейтральная маска также замедляет категоризацию, но в меньшей степени, чем неконгруэнтная ($p = 0.012$ и $p = 0.015$ при сравнении этих двух типов маскировки для базового и суперординатного уровней соответственно). Степень влияния маски зависит от уровня категоризации, категория маски больше влияет на ВР при базовой, чем при суперординатной категоризации. При базовой категоризации более выражено облегчение опознания в случае

конгруэнтной маски и ухудшение при неконгруэнтной.

Для точности опознания дисперсионный анализ выявил достоверный эффект факторов УРОВЕНЬ $F(1, 24) = 5.15, p = 0.033, \eta_p^2 = 0.18$ и МАСКА $F(2, 48) = 4.37, p = 0.030, \eta_p^2 = 0.15$. Точность базовой категоризации меньше, чем суперординатной. Точность опознания выше при конгруэнтной маске по сравнению с неконгруэнтной и нейтральной (табл. 1).

Для сравнения характера зависимости ВР от величины АНС при базовой и суперординатной категоризации была вычислена функция экспоненциальной регрессии. Полученные коэффициенты приведены в табл. 2. На представленных на рис. 3 графиках видно, что в случае конгруэнтной маски различия ВР между уровнями категоризации наблюдаются при АНС больше 200 мс: ВР базовой категоризации меньше, чем суперординатной. При маскировке неконгруэнтным или нейтральным изображением отличия между уровнями наблюдаются только при АНС, равной 150 мс: суперординатная категоризация происходит быстрее, чем базовая.

Был проанализирован прайминг-эффект — различие в скорости выполнения задания при конгруэнтной и неконгруэнтной маске, для которого дисперсионный анализ показал достоверный эффект фактора УРОВЕНЬ $F(1, 24) = 6.96, p = 0.014, \eta_p^2 = 0.23$. При суперординатной категоризации величина прайминг-эффекта значительно ниже, чем при базовой (рис. 4 (а)). В использованном диапазоне АНС не обнаружено достоверного влияния временных параметров предъявления маски на величину прайминг-эффекта.

Анализ влияния длительности маски. Дисперсионный анализ ВР показал достоверное влияние факторов УРОВЕНЬ $F(1, 25) = 6.17, p = 0.020, \eta_p^2 = 0.20$, ДЛИТЕЛЬНОСТЬ $F(3, 75) = 3.63, p = 0.017, \eta_p^2 = .13$, МАСКА $F(2, 50) = 26.74, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.52$ и взаимодействие УРОВЕНЬ \times МАСКА $F(2, 50) = 5.36, p = 0.008, \eta_p^2 = 0.18$. ВР базовой категоризации больше, чем суперординатной (рис. 5). Наибольшее ВР наблюдается при длительности маски 250 мс. При других длительностях предъявления маски (100, 150 и 200 мс) ВР было меньше и практически не зависело от длительности маски. При конгру-

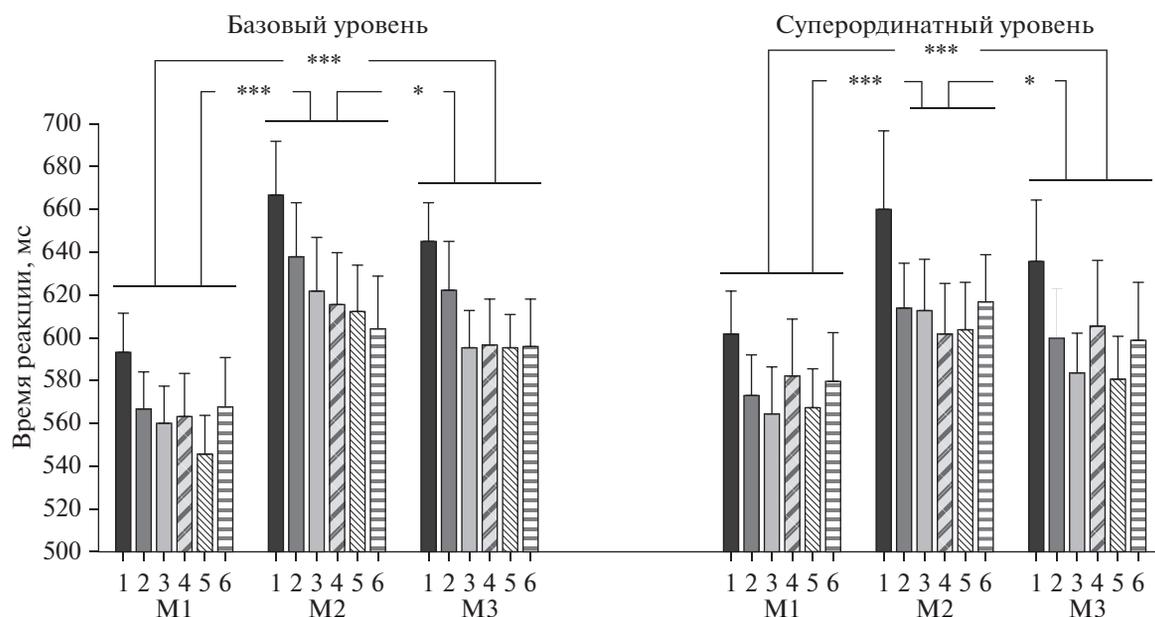


Рис. 2. Зависимость ВР категоризации изображений на базовом и суперординатном уровнях от типа маски и величины АНС. М1 – конгруэнтная маска, М2 – неконгруэнтная маска, М3 – нейтральная маска. Цифрами обозначена величина АНС: 1 – 100 мс, 2 – 150 мс, 3 – 200 мс, 4 – 250 мс, 5 – 300 мс, 6 – 350 мс. Приведены средние значения и ошибки среднего. Достоверность отличий: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Тьюки-тест).

Fig. 2. Dependence of the image categorization RT at the basic and superordinate levels on the mask type and SOA. M1 – congruent mask, M2 – incongruent mask, M3 – neutral mask. The numbers indicate SOA: 1 – 100 ms, 2 – 150 ms, 3 – 200 ms, 4 – 250 ms, 5 – 300 ms, 6 – 350 ms. The mean and SEM are shown. Significant difference: * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Tukey's test).

энтной маске, как и в предыдущем эксперименте, наблюдалось облегчение категоризации, что выражалось в уменьшении ВР ($p < 0.001$ по сравнению с неконгруэнтной маской при обоих вариантах категоризации, $p < 0.001$ и $p < 0.01$ по сравнению с нейтральной для базового и суперординатного уровней соответственно). Так же, как в исследовании эффектов АНС, влияние типа маски больше при базовой, чем при суперординатной категоризации.

Дисперсионный анализ показал, что длительность предъявления маски не влияла на точность опознания стимула.

Дисперсионный анализ прайминг-эффекта для ВР показал эффект фактора УРОВЕНЬ $F(1, 25) = 8.17$, $p = 0.008$, $\eta_p^2 = 0.25$. При суперординатной категоризации разница ВР между конгруэнтной и неконгруэнтной парами маска-стимул меньше, чем при базовой (рис. 4 (б)).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании проанализировано влияние временных характеристик предъявления маски на поведенческие параметры категоризации изображений на базовом и суперординатном уровнях. Было проанализировано влияние величины АНС 100, 150, 200, 250, 300 и 350 мс при постоянной длительности маски 100 мс и влияние длительности маски 100, 150, 200 и 250 мс при постоянной величине АНС 250 мс.

Сравнение базовой и суперординатной категоризации

В обеих проведенных сериях суперординатная категоризация происходила быстрее, чем базовая. Преимущество суперординатной категоризации при коротких длительностях предъявления стимула описано в большом количестве работ (Mace et al., 2009; Wu et al., 2015; Vanmarcke et al., 2016), а также продемонстрировано в нашем предыдущем исследовании (Мошникова и др., 2022). Показано, что ВР категоризации даже одного и того же изобра-

Таблица 1. Точность базовой и суперординатной категоризации изображений при их маскировке конгруэнтными, неконгруэнтными и нейтральными масками. Приведено среднее по группе значение и ошибка среднего
Table 1. Accuracy of base and superordinate image categorization when they are masked by congruent, incongruent and neutral masks. The mean and SEM are shown

Уровень категоризации	Тип маски	Величина АНС, мс					
		100	150	200	250	300	350
Базовый	Конгруэнтная	99.1 (0.3)	98.4 (0.4)	99.0 (0.5)	98.3 (0.7)	99.3 (0.3)	99.1 (0.3)
	Неконгруэнтная	98.4 (0.4)	97.5 (0.8)	98.5 (0.4)	98.0 (0.9)	98.4 (0.5)	99.0 (0.4)
	Нейтральная	97.5 (0.7)	97.8 (0.5)	98.3 (0.5)	97.1 (1.3)	98.5 (0.4)	98.9 (0.3)
Суперординатный	Конгруэнтная	98.4 (0.6)	99.0 (0.3)	99.0 (0.4)	99.3 (0.4)	99.1 (0.3)	99.3 (0.3)
	Неконгруэнтная	97.4 (0.6)	98.9 (0.4)	99.3 (0.3)	98.0 (0.8)	98.0 (0.6)	99.4 (0.3)
	Нейтральная	99.1 (0.3)	98.3 (0.6)	99.1 (0.3)	99.1 (0.3)	98.9 (0.3)	98.8 (0.6)

Таблица 2. Характеристики уравнения экспоненциальной регрессии ВР в зависимости от величины АНС при базовой и суперординатной категоризации для разных типов маскировки
Table 2. Characteristics of RT exponential regression equation depending on the SOA value for basic and superordinate categorization under different types of masking

Уровень категоризации	Тип маски	Коэффициенты уравнения экспоненциальной регрессии		
		A	B	C
Базовый	Конгруэнтная	549.3	445.2	-25.4
	Неконгруэнтная	595.8	513.5	-12.4
	Нейтральная	583.6	574.1	-16.2
Суперординатный	Конгруэнтная	566.7	159249.9	-86.6
	Неконгруэнтная	601.9	4692.6	-45.8
	Нейтральная	585.2	2280.1	-39.6

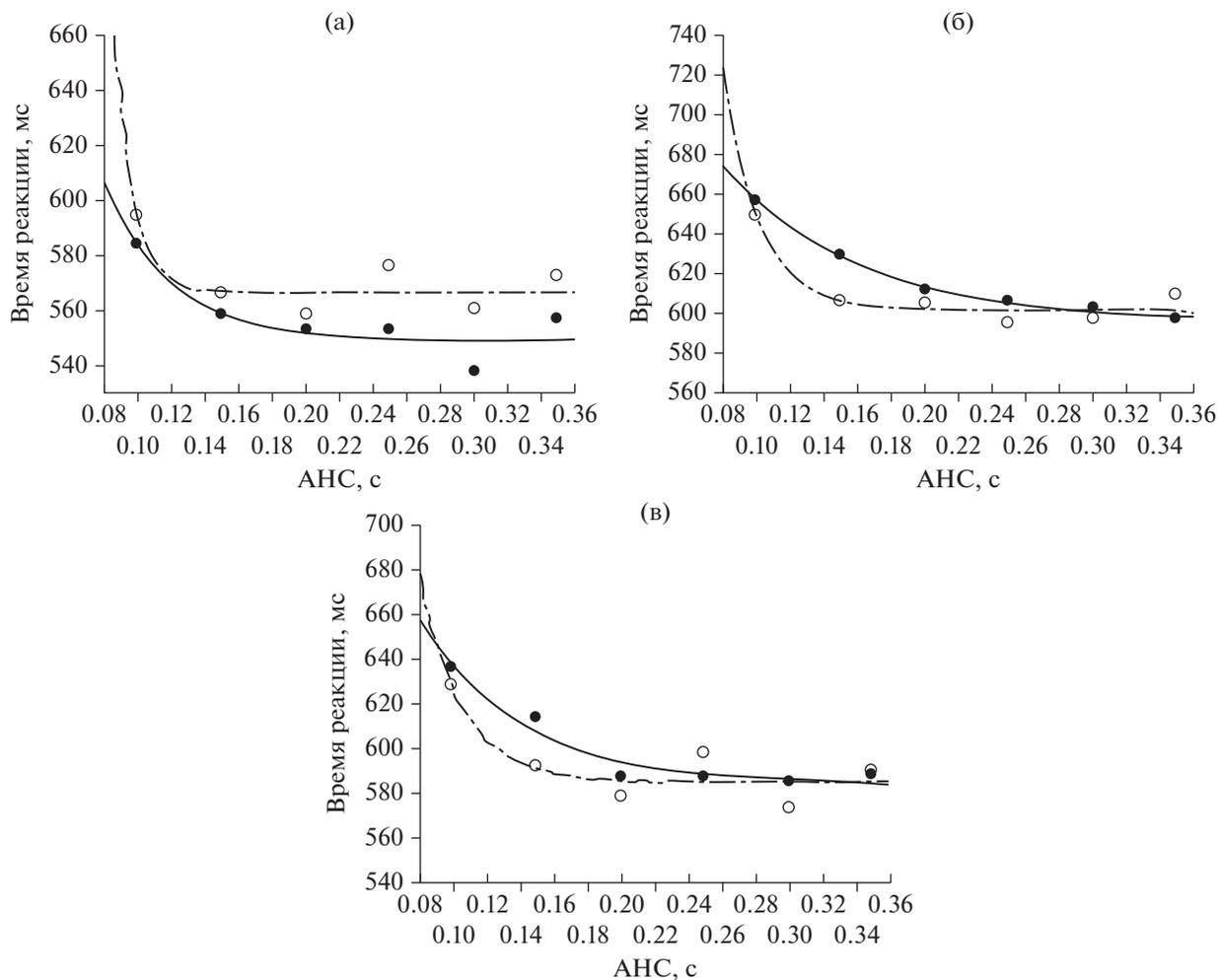


Рис. 3. Графики экспоненциальной регрессии ВР в зависимости от величины АНС при базовой и суперординатной категоризации для разных типов масок: (а) – при конгруэнтной маске, (б) – при неконгруэнтной маске, (в) – при нейтральной маске. Линиями приведены построенные по уравнению экспоненциальной регрессии графики изменения ВР: сплошная линия – данные при базовой категоризации, пунктирная – при суперординатной. Кружки – зарегистрированные в эксперименте средние по группе значения ВР.

Fig. 3. Exponential regression plots represent dependence of RT from SOA for basic and superordinate categorization under different type of forward masking: (a) – congruent mask, (б) – incongruent mask, (в) – neutral mask. Lines represent plots of exponential regression models of RT changing solid line – data for basic-level categorization, dotted line – data for superordinate-level categorization. Circles – mean values of RT for the group that were registered in experiment.

жения меняется в зависимости от уровня, на котором оно категоризируется (Farzmaḥdi et al., 2021). Однако механизм, лежащий в основе этих различий, до сих пор остается неясным. Отчасти это может быть связано с тем, что для суперординатной категоризации важна низкочастотная составляющая зрительной информации, которая передается по более быстрому магноцеллюлярному пути, в то время как для базовой преимущественно используется высокочастотная информация,

передающаяся по более медленному парвоцеллюлярному каналу (Ashtiani et al., 2017).

Анализ влияния категориальной принадлежности маски

Конгруэнтная маска облегчала процесс категоризации целевого стимула, а неконгруэнтная, наоборот, ухудшала его. Используемую в нашем исследовании парадигму можно сравнить с праймингом ответа (response prim-

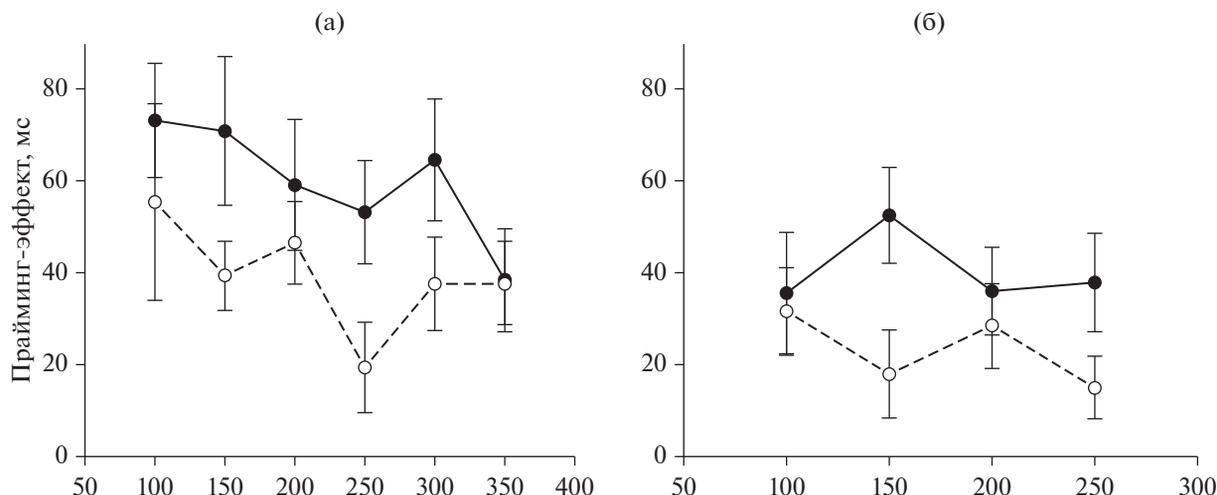


Рис. 4. Величина прайминг-эффекта ($VP_{\text{неконгр}} - VP_{\text{конгр}}$) при базовой и суперординатной категоризации. (а) – прайминг-эффект при различной величине АНС, (б) – при разной длительности предъявления маски. Сплошная линия – данные при базовой категоризации, пунктирная – при суперординатной. Приведены средние значения и ошибки среднего.

Fig. 4. Priming-effect ($RT_{\text{incong}} - RT_{\text{cong}}$) for basic- and superordinate-level categorization. (a) – dependence of priming-effect on SOA, (б) – dependence of priming-effect on mask duration. Solid line – data for basic-level categorization, dotted line – data for superordinate-level categorization. The mean and SEM are shown.

ing) и семантическим праймингом, при которых конгруэнтный прайм облегчает опознание значимого стимула.

При прайминге ответа стимул, которому предшествует прайм, вызывающий такой же моторный ответ, опознается быстрее и точнее, а опознание стимула, которому предшествует прайм, соответствующий альтернативному ответу, происходит медленнее и с большим количеством ошибок (Schmidt F., Schmidt T., 2021). Характер влияния предшествующего незначимого изображения при прайминге ответа совпадает с наблюдаемым в нашей работе. Маскирующее изображение активирует подготовку к соответствующему ему моторному ответу и, если оно конгруэнтно целевому стимулу, VP уменьшается, а если неконгруэнтно, то VP возрастает.

Предполагается, что семантический прайминг связан с повышением селективности репрезентаций, что выражается в наблюдаемой при этом нейрональной супрессии (Ko et al., 2014). Чем семантически ближе друг к другу прайм и стимул, тем быстрее и точнее происходит опознание. Ранее нами было показано снижение амплитуд среднелатентных компонентов зрительных вызванных потенциалов при маскировке бытовых предметов изображениями других предметов по сравнению с масками-животными (Мошникова и др.,

2022). Таким образом, наблюдаемые эффекты можно анализировать с учетом предполагаемой активации репрезентаций зрительных образов. Если предшествующее незначимое изображение и значимый стимул принадлежат к одной категории, то незначимый стимул преактивирует репрезентацию (semantic preactivation) и переработка последующего значимого изображения происходит быстрее и более точно (Ko et al., 2014; Ortells, 2016), что совпадает с полученными в нашем исследовании данными.

Сравнение эффективности прямой маскировки при базовой и суперординатной категоризации

По нашим данным, незначимая зрительная информация оказывала более существенное влияние на базовую категоризацию, что выражалось в большей величине прайминг-эффекта по сравнению с суперординатной. Эти отличия, предположительно, могут быть связаны с различиями в организации репрезентаций базовых и суперординатных категорий. Также при базовой и суперординатной категоризации может различаться характер взаимодействия двух одновременно активных репрезентаций – маски и стимула – при маскировке неконгруэнтными и нейтральными изображениями.

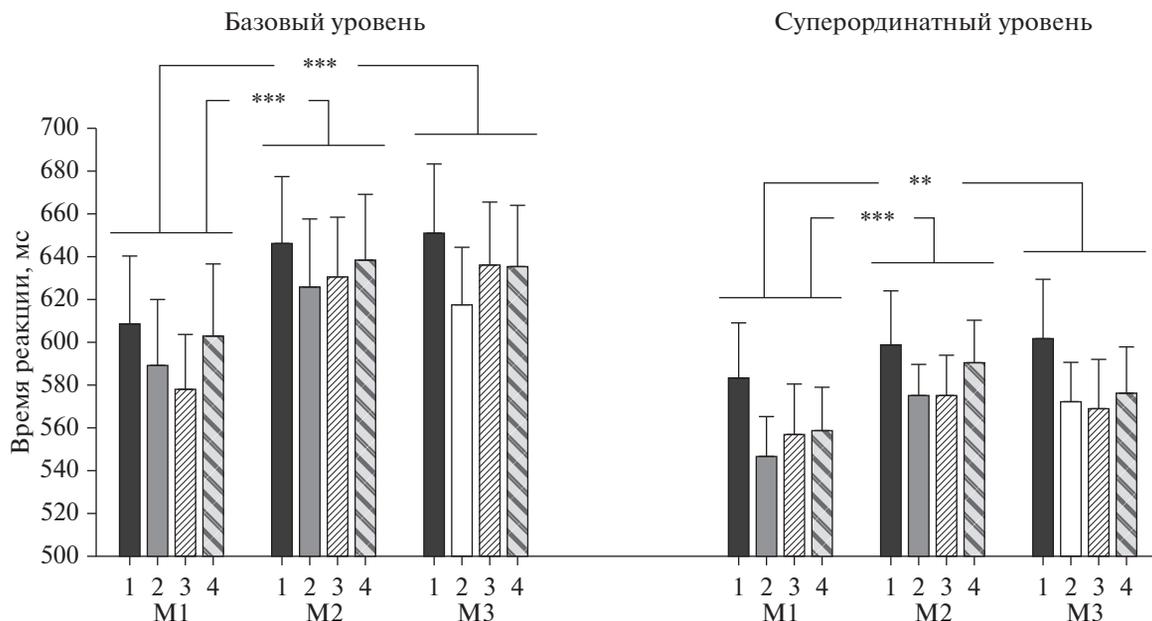


Рис. 5. Зависимость ВР категоризации изображений на базовом и суперординатном уровнях от типа маски и длительности ее предъявления. М1 – конгруэнтная маска, М2 – неконгруэнтная маска, М3 – нейтральная маска. Цифрами обозначена длительность предъявления маски: 1 – 250 мс, 2 – 200 мс, 3 – 150 мс, 4 – 100 мс. Приведены средние значения и ошибки среднего. Достоверность отличий: ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Тьюки-тест).

Fig. 5. Dependence of the image categorization RT at the basic and superordinate levels on the mask type and duration. M1 – congruent mask, M2 – incongruent mask, M3 – neutral mask. The numbers indicate mask duration: 1 – 250 ms, 2 – 200 ms, 3 – 150 ms, 4 – 100 ms. The mean and SEM are shown. Significant difference: ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Tukey's test).

В нижневисочной коре репрезентации формируют кластеры, в которых базовые категории оказываются частью большей по размеру репрезентации суперординатного уровня (Grill-Spector, Weiner, 2014; Rajalingham, DiCarlo, 2019; Margalit, 2020). Взаимное расположение репрезентаций можно описать с использованием многомерного континуума, в котором расстояние между репрезентациями семантически близких объектов (например, “тигр” и “лев”) будет меньше, чем между далекими (например, “лев” и “стол”) (Huth et al., 2012). На параметры опознания стимула влияет то, какое место занимает его репрезентация внутри большей суперординатной категории. Так, репрезентации некоторых стимулов, относимых к категории “одушевленные объекты” (например, насекомые или части тел), расположены ближе к границе с “неодушевленными объектами”, в то время как другие (например, изображения людей и обезьян) далеки от нее (Connolly et al., 2012; Carlson et al., 2014). Показано, что при разделении стимулов на “одушевленные” и “неодушевленные” быстрее происходит опознание тех объектов,

чь репрезентации находятся дальше от границы разделения категорий (Carlson et al., 2014).

В нашей работе взаимодействие двух репрезентаций происходило при маскировке неконгруэнтными и нейтральными изображениями. Ухудшение опознания при этих вариантах маскировки оказалось больше при базовой, чем при суперординатной категоризации. Известно, что после кратковременного предъявления изображения его репрезентация в нижневисочной коре остается активной примерно 300 мс (Rolls, Tovee, 1994). С учетом этих данных можно думать, что репрезентация маскирующего изображения все еще активна тогда, когда начинается переработка информации о целевом стимуле, следовательно, две активные репрезентации могут взаимодействовать между собой. Степень интерференции при активации репрезентаций двух категорий может зависеть от их взаимного расположения: чем они ближе, тем сильнее они влияют друг на друга. Но нам представляется маловероятным, что репрезентации используемых в нашем исследовании базовых категорий “настольные лампы”

и “сумки” лежат ближе друг к другу, чем сравниваемые с ними суперординатные категории “мебель” и “посуда”. В работе Contini и соавторов продемонстрировано, что не для всех задач на категоризацию ВР коррелирует со взаимным расположением репрезентаций (Contini et al., 2021). Поэтому мы предполагаем, что наблюдаемые отличия между уровнями категоризации связаны в большей степени с различиями их механизмов, а не со взаимным расположением репрезентаций.

При базовой категоризации улучшение опознания при маскировке конгруэнтным изображением по сравнению с неконгруэнтными больше, чем при суперординатной. Можно предположить, что это различие может быть связано с отличиями внутренней структуры репрезентаций. С использованием метода фМРТ показано, что при опознании изображений одной и той же категории типичные ее представители вызывают сходный паттерн активации в затылочной и височной коре, в то время как активация в ответ на предъявление нетипичных изображений будет отличаться (Davis, Poldrack, 2014). Суперординатные категории состоят из более разнообразных представителей, чем базовые. Поэтому можно предположить, что характер активации репрезентации при опознании различных членов суперординатной категории может существенно отличаться, т.е. ответ нейронов на маску и целевой стимул не будет полностью совпадать, что приведет к уменьшению наблюдаемого прайминг-эффекта.

Анализ влияния АНС

Анализ времени реакции и точности опознания показал, что увеличение АНС приводило к уменьшению ВР и повышению точности категоризации изображений как на базовом, так и на суперординатном уровнях. Наиболее выраженное ухудшение опознания наблюдалось при предъявлении стимула сразу после маски, то есть при АНС, равной 100 мс. Этот результат сходен с данными Macknik и соавторов о том, что при прямой маскировке простых геометрических стимулов они хуже всего опознавались при совпадении их временных и пространственных границ с границами маскирующего изображения (Macknik, Livingstone, 1998; Macknik, 2006). Авторы предположили, что ухудшение опознания связано с механизмом латерального торможения на уровне ранних зритель-

ных областей (Macknik, Martinez-Conde, 2004; Macknik, 2006). Это может частично объяснить ухудшение опознания при предъявлении стимула сразу после маски. Но если бы наблюдаемое в нашей работе ухудшение опознания было бы связано только с латеральным торможением, то наибольший маскирующий эффект оказывала бы конгруэнтная маска, наиболее сходная по своим геометрическим характеристикам со стимулом. В нашем же исследовании сильнее всего ухудшалась опознание неконгруэнтная маска. Следовательно, можно предположить, что наблюдаемые эффекты обусловлены другими механизмами.

Сходные с нашими результаты были получены в работе Poncet и соавторов, в которой сравнивали влияние предшествующего дистрактора на базовую и суперординатную категоризацию при АНС 80 и 180 мс (Poncet et al., 2020). Показано, что конгруэнтный прайм облегчал как базовую, так и суперординатную категоризацию (Poncet et al., 2020). При этом, как и в нашей работе, ВР снижалось при увеличении АНС.

В работе Eddy и Holcomb (Eddy, Holcomb, 2010) с использованием парадигмы прайминга повторением проанализировано влияние временных параметров предъявления прайма на амплитуду компонентов зрительных вызванных потенциалов. Показано, что только при небольших величинах АНС (110 и 230 мс) наблюдалось отличие в амплитудах ранних (N/P 190) компонентов зрительных вызванных потенциалов между совпадающими и несовпадающими парами прайм-стимул: при совпадении амплитуда была меньше. Авторы предполагают, что исчезновение отличий в амплитудах N/P 190 при увеличении АНС отражало уменьшение прайминг-эффекта, при этом прайм влиял на перцептивный этап переработки значимого стимула (Eddy, Holcomb, 2010). Эти данные позволяют объяснить полученную нами регрессионную зависимость ВР категоризации от величины АНС. В диапазоне величины АНС от 100 до 200 мс наблюдалось значительное снижение ВР, а при дальнейшем увеличении АНС ВР практически не изменялось. Можно предположить, что при небольших значениях АНС маска ухудшала перцептивный этап переработки значимого изображения и затрудняла разделение значимой и незначимой зрительной информации. Интересно то, что в случае суперординатной категоризации снижение ВР при увеличении

АНС происходило быстрее, чем при базовой. Учитывая данные о том, что изменение АНС влияет прежде всего на перцептивный этап переработки зрительной информации (Eddy, Holcomb, 2010), можно предположить существенные отличия этого этапа при суперординатной и базовой категоризации. Данное предположение согласуется с результатами многих поведенческих работ (Ashtiani et al., 2017; Long et al., 2018; Taniguchi et al., 2020), а также с нашим предыдущим исследованием, в котором были продемонстрированы отличия ранних компонентов зрительных вызванных потенциалов при базовой и суперординатной категоризации (Мошникова и др., 2022). Категория маски влияла на амплитуду ранних компонентов ВП только в случае суперординатной, но не базовой категоризации (Мошникова и др., 2022).

Анализ влияния длительности

Анализ влияния длительности маски на ВР категоризации стимула показал, что наиболее отчетливое замедление опознания наблюдалось при длительности предъявления маски 250 мс. Этот результат совпадает с полученным в серии по анализу влияния АНС, в которой опознание ухудшалось при совпадении временных границ маски и стимула. Дальнейшее уменьшение длительности предъявления незначительно влияло на ВР категоризации: сначала (при длительности 200 мс) наблюдалось снижение ВР, которое в дальнейшем сменялось небольшим увеличением.

Изменение ВР категоризации изображений в зависимости от длительности маски может быть сопоставлено с изменением активности репрезентаций при семантическом прайминге. В работе Miyoshi и коллег показано, что длительность предъявления прайма (изображения) влияет на ВР опознания целевого стимула (слова) (Miyoshi et al., 2015). При небольших длительностях предъявления прайма наблюдался положительный прайминг, который при увеличении длительности предъявления незначимого предшествующего изображения уменьшался или даже сменялся торможением опознания последующего значимого стимула (Miyoshi et al., 2015). Авторы связывают наблюдаемые эффекты с активацией репрезентации при коротких длительностях прайма и ее адаптацией, приводящей к снижению преактивации, при большем времени предъявления (Miyoshi et al., 2015).

Возможно, наблюдаемое в нашем исследовании уменьшение ВР при большей длительности предъявления маски связано в том числе с адаптацией репрезентации.

При увеличении длительности маски от 100 до 200 мс наблюдается незначительное снижение ВР. Можно предположить, что оно связано с увеличением глубины переработки маскирующего изображения и лучшим разделением значимой и незначимой информации. В пользу данного предположения свидетельствуют данные Eddy и Holcomb (Eddy, Holcomb, 2010) о зависимости амплитуды позднего компонента зрительных вызванных потенциалов N400 от длительности прайма. Увеличение амплитуды фронтального компонента N400 при несопадающей паре прайм-стимул по сравнению с совпадающей наблюдалось только при больших длительностях прайма (70 и 90 мс по сравнению с 30 и 50 мс), что, предположительно, отражает его более глубокую переработку (Eddy, Holcomb, 2010).

Так же как в серии, где изменяли длительность АНС, зависимость ВР от длительности предъявления маски более выражена в случае базовой категоризации. Согласно предположению Eddy и Holcomb, изменение длительности прайма влияет на поздний когнитивный этап переработки значимого изображения, а именно на амплитуду компонента N400, отражающего семантический анализ стимула (Eddy, Holcomb, 2010). Следовательно, можно предположить, что различие в характере влияния длительности маски при базовой и суперординатной категоризации связано с отличиями в организации позднего когнитивного этапа переработки зрительной информации. Это предположение согласуется с полученными нами ранее данными о влиянии уровня категоризации на поздние компоненты зрительных вызванных потенциалов, а именно: N400 в лобных и поздней позитивности в центральных отведениях (Мошникова и др., 2022). Предполагается, что данные компоненты отражают анализ и извлечение из памяти информации об описании категории (Codispoti et al., 2006; Kutas, Federmeier, 2011; Rabi et al., 2018).

Таким образом, ВР категоризации изображения больше зависит от величины АНС, чем от длительности предъявления маски. Исходя из гипотезы, что изменение АНС больше влияет на перцептивный этап переработки изображения, а длительность — на когнитивный (Eddy, Holcomb, 2010), можно предположить, что характеристики незначимой

зрительной информации больше влияют на перцептивный этап категоризации. Динамика изменения ВР в зависимости от АНС существенно различается между уровнями категоризации: для базовой категоризации она более отчетлива, чем для суперординатной. Можно предположить, что это связано с большей ролью в суперординатной категоризации низкочастотной зрительной информации, передающейся по быстрому магноцеллюлярному пути (Ashtiani et al., 2017). С этим предположением согласуются данные о влиянии неосознанно воспринимаемого прайма только на суперординатную, но не на базовую категоризацию (Koivisto, Rientamo, 2016), а также о преимуществе суперординатной категоризации при короткой длительности предъявления целевого стимула (Mace et al., 2009). Вероятно, неосознанная суперординатная категоризация маскирующего изображения происходит успешно даже при небольшой величине АНС, что позволяет эффективно разделить значимую и незначимую информацию, поэтому суперординатная категоризация целевого стимула меньше зависит от временных параметров предъявления маски.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе исследовали влияние на базовую и суперординатную категоризацию изображений предметов характеристик незначимой информации, предшествующей значимому стимулу. Показано, что суперординатная категоризация происходила быстрее и точнее, чем базовая, что, вероятно, связано с большим вкладом в суперординатную категоризацию низкочастотного описания изображения, быстро передающегося по магноцеллюлярному пути. Конгруэнтное предшествующее изображение (маска) облегчало категоризацию. Предположительно, этот эффект вызван праймингом ответа (response priming) и/или семантическим праймингом. Семантические характеристики и временные параметры предъявления маски (АНС и длительность) больше влияют на базовую, чем на суперординатную категоризацию. Это выражается в большем прайминг-эффекте при базовой категоризации по сравнению с суперординатной, что может быть следствием различий в организации репрезентаций этих двух уровней в нижневисочной коре. Выявлены отличия двух уровней категоризации в динамике зависимости ВР от величины АНС. При суперординатной категоризации ВР резко

снижается при увеличении АНС от 100 до 150 мс, в дальнейшем практически не меняясь. При базовой категоризации изменения ВР происходят более плавно, подчиняясь экспоненциальной регрессионной зависимости. Предположительно, эти различия связаны с особенностями перцептивного этапа категоризации изображений, который более чувствителен к воздействию незначимой информации при базовой категоризации по сравнению с суперординатной. Изменение длительности маски влияло только на ВР категоризации, но не на точность. Если изменение длительности от 100 до 200 мс практически не влияло на ВР, то при длительности 250 мс оно резко нарастало. Различия между уровнями проявлялись в более отчетливой зависимости ВР от длительности маски при базовой категоризации по сравнению с суперординатной. Принимая во внимание, что изменение длительности маски влияет преимущественно на когнитивный этап переработки стимула, можно предположить (1) разную организацию этого этапа при базовой и суперординатной категоризации и (2) большую его устойчивость к воздействию незначимой зрительной информации по сравнению с перцептивным этапом.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена по государственному заданию ИВНД и НФ РАН. Авторы выражают благодарность М.А. Куликову за помощь со статистической обработкой полученных данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Герасименко Н.Ю., Кушницр А.Б., Михайлова Е.С.* Маскирующие эффекты нерелевантной зрительной информации в условиях базовой и суперординатной категоризации сложных изображений. *Физиология человека*. 2019. 45 (1): 5–18.
- Калинин С.А., Герасименко Н.Ю., Славуцкая А.В., Михайлова Е.С.* Поведенческие и электрографические характеристики опознания сложных изображений в условиях их прямой маскировки. Влияние категориальной близости целевого и маскирующего стимулов. *Физиология человека*. 2014. 40 (4): 5–17.
- Лакофф Дж.* Женщины, огонь и опасные вещи: Что категории языка говорят нам о мышлении. М.: Языки славянской культуры, 2004. 792 с.
- Мошников Н.Ю., Кушницр А.Б., Михайлова Е.С.* Психофизиологическое исследование базовой и суперординатной категоризации пред-

- метов, осложненной влиянием предшествующего нерелевантного стимула. *Физиология человека*. 2022. 48 (6): 44–56.
- Ashiani M.N., Kheradpisheh S.R., Masquelier T., Ganjtabesh M.* Object categorization in finer levels relies more on higher spatial frequencies and takes longer. *Front. Psychol.* 2017. 8: 1261.
- Carlson T.A., Ritchie B., Kriegeskorte N., Durvasula S., Ma J.* Reaction time for object categorization is predicted by representational distance. *J. Cogn. Neurosci.* 2014. 26 (10): 132–142.
- Codispoti M., Ferrari V., De Cesarei A., Cardinale R.* Implicit and explicit categorization of natural scenes. *Prog. Brain Res.* 2006. 156: 53–65.
- Cohen M.A., Alvarez G.A., Nakayama K., Konkle T.* Visual search for object categories is predicted by the representational architecture of high-level visual cortex. *J. Neurophysiol.* 2017. 117: 388–402.
- Cohen M.A., Konkle T., Rhee J.Y., Nakayama K., Alvarez G.A.* Processing multiple visual objects is limited by overlap in neural channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014. 111 (24): 8955–8960.
- Connolly A.C., Guntupalli J.S., Gors J., Hanke M., Halchenko Y.O., Wu Y.C., Abdi H., Haxby J.V.* The Representation of Biological Classes in the Human Brain. *J. Neurosci.* 2012. 32 (8): 2608–2618.
- Contini E.W., Goddard E., Wardle S.G.* Reaction times predict dynamic brain representations measured with MEG for only some object categorization tasks. *Neuropsychol.* 2021. 151: 107687.
- Davis T., Poldrack R.A.* Quantifying the internal structure of categories using a neural typicality measure. *Cereb. Cortex.* 2014. 24: 1720–1737.
- Eddy M.D., Holcomb P.J.* The temporal dynamics of masked repetition picture priming effects: manipulations of stimulus-onset asynchrony (SOA) and prime duration. *Brain Res.* 2010. 1340: 24–39.
- Fabre-Thorpe M.* The characteristics and limits of rapid visual categorization. *Front. Psychol.* 2011. 2: 243.
- Farzmaahdi A., Fallah F., Rajimehr R., Ebrahimpour R.* Task-dependent neural representations of visual object categories. *Eur. J. Neurosci.* 2021. 54: 6445–6462.
- Grill-Spector K., Weiner K.S.* The functional architecture of the ventral temporal cortex and its role in categorization. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. 15 (8): 536–548.
- Hantsch A., Jescheniak J.D., Müdebach A.* Naming and categorizing objects: Task differences modulate the polarity of semantic effects in the picture–word interference paradigm. *Mem. Cogn.* 2012. 40: 760–768.
- Huth A.G., Nishimoto S., Vu A.T., Gallant J.* A continuous semantic space describes the representation of thousands of object and action categories across the human brain. *Neuron.* 2012. 76: 1210–1224.
- Jiang Z., Qu Y., Xiao Y., Wu Q., Xia L., Li W., Liu Y.* Comparison of affective and semantic priming in different SOA. *Cogn. Process.* 2016. 17: 357–375.
- Ko P.C., Duda B., Hussey E.P., Mason E.J., Ally B.A.* The temporal dynamics of visual object priming. *Brain and Cognition.* 2014. 91: 11–20.
- Koivisto M., Rientamo E.* Unconscious vision spots the animal but not the dog: Masked priming of natural scenes. *Conscious. Cogn.* 2016. 41: 10–23.
- Kutas M., Federmeier K.D.* Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annu. Rev. Psychol.* 2011. 62 (1): 621–647.
- Long B., Yu C.P., Konkle T.* Mid-level visual features underlie the high-level categorical organization of the ventral stream. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. 115 (38): E9015–E9024.
- Mace M.J.M., Joubert O.R., Nespoulous J.L., Fabre-Thorpe M.* The time-course of visual categorizations: You spot the animal faster than the bird. *PLoS ONE.* 2009. 4 (6): e5927.
- Macknik S.L.* Visual masking approaches to visual awareness. *Prog. Brain. Res.* 2006. 155: 177–215.
- Macknik S.L., Livingstone M.S.* Neuronal correlates of visibility and invisibility in the primate visual system. *Nature Neurosci.* 1998. 1 (2): 144–149.
- Macknik S.L., Martinez-Conde S.* The spatial and temporal effects of lateral inhibitory networks and their relevance to the visibility of spatiotemporal edges. *Neurocomp.* 2004. 58–60: 775–782.
- Margalit E., Jamison K.W., Weiner K.S., Vizioli L., Zhang R.Y., Kay K.N., Grill-Spector K.* Ultra-high-resolution fMRI of human ventral temporal cortex reveals differential representation of categories and domains. *J. Neurosci.* 2020. 40 (15): 3008–3024.
- Miyoshi K., Kimura Y., Ashida H.* Longer prime presentation decreases picture–word cross-domain priming. *Front. Psychol.* 2015. 6: 1040.
- Ortells J. J., Kiefer M., Castillo A., Megías M., Morillas A.* The semantic origin of unconscious priming: Behavioral and event-related potential evidence during category congruency priming from strongly and weakly related masked words. *Cognition.* 2016. 146: 143–157.
- Poncet M., Fabre-Thorpe M., Chakravarthi R.* A simple rule to describe interactions between visual categories. *Eur. J. Neurosci.* 2020. 52: 4639–4666.
- Potter M.C., Haggmann C.E.* Banana or fruit? Detection and recognition across categorical levels in RSVP. *Psychon. Bull. Rev.* 2015. 22: 578–585.
- Rabi R., Joanisse M.F., Zhu T., Minda J.P.* Cognitive changes in conjunctive rule-based category learning: An ERP approach. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2018. 18 (5): 1034–1048.
- Rajalingham R., DiCarlo J.J.* Reversible inactivation of different millimeter-scale regions of primate IT

- results in different patterns of core object recognition deficits. *Neuron*. 2019. 102: 493–505.
- Roelofs A., Piai V.* Distributional analysis of semantic interference in picture naming. *Q. J. Exp. Psychol.* 2017. 70 (4): 782–792.
- Rolls E.T., Tovee M.J.* Processing speed in the cerebral cortex and the neurophysiology of visual masking. *Proc. Biol. Sci.* 1994. 257 (1348): 9–15.
- Rosch E., Mervis C.B., Gray W.D., Johnson D.M., Boyes-Braem P.* Basic objects in natural categories. *Cogn. Psychol.* 1976. 8 (3): 382–439.
- Schmidt F., Schmidt T.* Response control by primes, targets, and distractors: from feedforward activation to controlled inhibition. *Psychol. Res.* 2021. 85: 195–213.
- Taniguchi K., Kuraguchi K., Takano Y., Itakura S.* Object categorization processing differs according to category level: Comparing visual information between the basic and superordinate levels. *Front. Psychol.* 2020. 11: 501.
- Vanmarcke S., Calders F., Wagemans J.* The time-course of ultrarapid categorization: the influence of scene congruency and top-down processing. *1-Persept.* 2016. 7 (5): 2041669516673384.
- Wu C.T., Crouzet S.M., Thorpe S.J., Fabre-Thorpe M.* At 120 msec you can spot the animal but you don't yet know it's a dog. *J. Cogn. Neurosci.* 2015. 27 (1): 141–149.

BASIC AND SUPERORDINATE IMAGE CATEGORIZATION. INFLUENCE OF THE CONGRUENCE DEGREE AND TEMPORAL PARAMETERS OF PREVIOUS STIMULUS PRESENTATION

N. Yu. Gerasimenko^{a, #}, A. B. Kushnir^a, and E. S. Mikhailova^a

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

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

The influence of temporal characteristics of mask presentation on performance in basic and superordinate image categorization tasks was investigated in young healthy subjects using a forward masking model. The masks could be congruent, noncongruent, or semantically neutral to the stimulus images. In the first series of experiments, the influence of stimulus onset asynchrony (SOA, the time interval between the onset of the mask and the onset of the stimulus) was studied. SOA varied from 100 to 350 ms in steps of 50 ms, whereas mask duration remained unchanged and equaled 100 ms. In the second series, the influence of mask duration was investigated. It varied from 100 to 250 ms in steps of 50 ms, while SOA remained constant at 250 ms. It was found that superordinate categorization was performed faster. This could be due to the fact that superordinate categorization involves a low-frequency information of stimulus description that is rapidly transmitted through the magnocellular visual pathway. The basic categorization was more sensitive to the temporal properties of the mask and its category. Changes in SOA had a stronger effect than those in mask duration. Assuming that SOA changes affect the early perceptual phase of stimulus processing, the sensitivity of this phase to irrelevant information seems to be reflected in the stronger influence of SOA changes on basic categorization compared to superordinate categorization.

Keywords: human, vision, categorization, forward masking, priming, stimulus onset asynchrony, duration

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821

УВЕЛИЧЕНИЕ ПИКОВОЙ ЧАСТОТЫ АЛЬФА-РИТМА ЭЭГ
ПРИ ПРЕДЪЯВЛЕНИИ СОБСТВЕННОГО ИМЕНИ
ВО ВРЕМЯ ГЛУБОКОЙ АНЕСТЕЗИИ

© 2023 г. Г. В. Портнова¹, А. О. Канцерова¹, Л. Б. Окнина¹, Д. И. Пицхелаури²,
В. В. Подлепич², Я. О. Вологодина², Е. Л. Машеров²

¹ФГБУН Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

²ФГАУ “НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко”, Москва, Россия

*e-mail: caviter@list.ru

Поступила в редакцию 31.03.2023 г.

После доработки 31.05.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Восприятие эмоционально значимых звуков у пациентов с угнетением сознания остается актуальной темой. Данные литературы свидетельствуют о том, что собственное имя, подаваемое в виде звукового сигнала, является одним из стимулов, способных оказывать активизирующее действие на субъектов, находящихся в бессознательном состоянии. В данной работе мы исследовали электрофизиологическую реакцию пациентов, находящихся под глубоким наркозом во время проведения нейрохирургической операции, с целью оценить влияние глубины наркоза на восприятие звуков, в том числе и собственного имени, и исследовать области мозга, вовлеченные в их анализ. Мы регистрировали ЭЭГ синхронно от 12 скальповых электродов и на уровне среднего мозга от двух глубинных электродов в состоянии покоя и при предъявлении звуковых стимулов (собственное имя, чужое имя и шум) у одиннадцати пациентов сразу после удаления опухоли задних отделов третьего желудочка или четвертого желудочка. Результаты показали, что пациенты, находящиеся под глубоким наркозом, могли реагировать на свое имя в виде увеличения пиковой частоты альфа-ритма, по сравнению с чужими именами, шумами, а также в сравнении с ЭЭГ в состоянии покоя, как на уровне скальповой ЭЭГ в височных областях, так и на уровне среднего мозга.

Ключевые слова: собственное имя, ЭЭГ, средний мозг, общая анестезия, пиковая частота альфа-ритма

DOI: 10.31857/S0044467723050106, EDN: TRWMSZ

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем клинической нейрофизиологии является вопрос о способности пациента, находящегося в бессознательном состоянии, воспринимать и реагировать на внешние раздражители, при отсутствии поведенческих признаков подобных реакций. Наличие реакции на те или иные раздражители у пациентов в состоянии общей анестезии во время нейрохирургической операции является важной проблемой, с учетом того, что эффект анестезии может изменяться в процессе хирургического вмешательства и должен постоянно контролироваться анестезиологом (Kannabiran, Bidkar, 2018). Актуальным также является вопрос о диагности-

ческой ценности и возможностях скальпового ЭЭГ-мониторинга для оценки уровня сознания пациента и его способности реагировать на раздражители во время операции. Одним из наиболее значимых для человека стимулов является звук собственного имени, который способен выполнять сигнальную и активизирующую функцию в различных жизненных ситуациях. Значимость своего имени и его стимулирующее действие было подтверждено сомнологическими и психологическими исследованиями, в которых была продемонстрирована более высокая “активирующая” способность звуков собственного имени по сравнению с другими звуками (Oswald et al., 1960), (Portas et al., 2000). В частно-

сти, исследования, проведенные с добровольцами, находящимися в глубокой фазе сна, показали, что при предъявлении собственного имени испытуемые пробуждались значительно чаще, чем при предъявлении имен других людей, (Oswald et al., 1960). Другими исследовательскими группами было показано, что звук имени субъекта, в отличие от звуков других имен и простых тонов, способствовал либо его пробуждению, либо переходу в менее глубокий сон, а также сопровождался реакцией со стороны вегетативной нервной системы, а именно увеличением частоты сердечных сокращений (Voss, Harsh, 1998). Также было показано, что во второй стадии сна звук своего имени способен вызвать дифференцированную когнитивную реакцию, наблюдаемую также на уровне вызванного ответа мозга (Perrin et al., 1999; Bastuji et al., 2002).

Несмотря на то, что биологическая значимость звуков собственного имени не вызывает сомнения, нейрофизиологические механизмы его активирующего влияния остаются недостаточно изученными. В частности, остаются вопросы об участии различных структур мозга в анализе звуков собственного имени. Так, исследования, проведенные на пациентах со значительными нарушениями корковых функций вследствие тяжелой ЧМТ, показали, что, даже при отсутствии какой-либо реакции на аналогичные по физическим характеристикам звуковые стимулы, у данной группы пациентов фиксируются изменения электрической активности мозга на звуки собственного имени (Cheng et al., 2013). Аналогичные данные были получены и другими исследователями, которые зарегистрировали различия в мозговой активности между звуками своего имени и других имен у пациентов в состоянии комы различной этиологии или в персистирующем вегетативном состоянии, и при этом выраженность реакции на звуки собственного имени коррелировала с тяжестью состояния пациента и прогнозом его заболевания (Fischer et al., 2008; Cheng et al., 2013; Vanhaudenhuyse et al., 2008; Holecikova et al., 2008). Существует множество показателей ЭЭГ, свидетельствующих о повышении уровня активности в состоянии активного бодрствования, однако не все они подходят для исследований пациентов с угнетенным состоянием сознания.

Одним из показателей, который может быть рассмотрен как маркер возбуждения

или активации в бессознательном состоянии, согласно данным литературы, является пиковая частота (ПЧА) и мощность альфа-ритма (Barry et al., 2020). Уровень активности человека в состоянии активного бодрствования сопровождается значимыми изменениями мощности и частоты альфа-ритма (Shaw, 2003), однако, в отличие от пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, данные изменения не всегда однозначны. В частности, появление и исчезновение альфа-ритма во время сна является одним из критериев изменения глубины сна (De Gennaro et al., 2001). В других исследованиях во время различных стадий сна обнаружены значимые изменения альфа-ритма при восприятии звуков собственного имени по сравнению с простыми и сложными тонами (Ruby et al., 2013b), а в фазе быстрого сна было обнаружено увеличение мощности альфа-ритма выше для звуков собственного имени по сравнению с чужими именами (Ruby et al., 2013a). Однако в последнем случае подобная реакция наблюдалась только в стадии парадоксального сна и отсутствовала в состоянии бодрствования, более того, у добровольцев, находящихся в сознании, напротив, наблюдалось уменьшение мощности альфа-ритма (Ruby et al., 2013a). В других исследованиях было продемонстрировано, что увеличение альфа-ритма, с одной стороны, связано с большей нагрузкой на память и внимание (Scheeringa et al., 2009), но при этом также отражает торможение активности зон мозга, не связанных напрямую с выполнением конкретной задачи (Jensen, Mazaheri, 2010; Haegens et al., 2010). Подобные результаты свидетельствуют о том, что изменение альфа-ритма в состоянии активного бодрствования и в состоянии угнетения сознания может иметь различную функцию и происхождение; и если в состоянии бодрствования увеличение мощности альфа-ритма может наблюдаться в областях, не связанных с выполняемой деятельностью, и свидетельствовать о торможении, то в бессознательном состоянии появление альфа-ритма и увеличение его частоты с большей вероятностью сигнализирует о повышении уровня сознания и активации индивидуума (Jensen, Mazaheri, 2010; De Gennaro, 2001).

В настоящее время существуют неоднозначные данные об участии коры и подкорковых структур в генерации альфа-ритма и регуляции его частоты и амплитуды (Feige et al., 2005), (Manshanden et al., 2002), однако при этом раз-

личные показатели альфа-ритма, включающие в себя мощность, амплитуду, частоту и индекс, имеют огромное значение для анализа уровня активности человека и особенно состояний сна и бодрствования (Patel et al., 2023; Schwabedal et al., 2016; Li et al., 2022). В частности, данные литературы свидетельствуют о том, что такие мозговые структуры, как мост, средний мозг, гипоталамус, таламус, миндалевидное тело, а также базальная префронтальная кора и островок, могут быть напрямую связаны с генерацией альфа-ритма (Schwabedal et al., 2016; Schreckenberger et al., 2004; Sadato et al., 1998). При этом локализация, частота, амплитуда и другие характеристики альфа-ритма могут различаться в зависимости от структуры мозга, с которой связывают его происхождение. Например, регистрируемый в височной области альфа-ритм, по данным некоторых исследователей, связывается с активностью гиппокампа (Boldyreva, 1997), более того, изменение его частоты часто наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся атрофией гиппокампальной извилины (Moretti et al., 2011). Согласно другим данным, альфа-ритм, связанный с активностью ствола мозга, имеет более низкую частоту и более сглаженную топографию по сравнению с альфа-ритмом, происхождение которого ассоциировано со структурами неокортекса и лимбической системы (Omata et al., 2013). Также, исходя из данных литературы, существуют значимые различия между характеристиками альфа-ритма, генерируемого таламусом и средним мозгом (Feige et al., 2005).

Основной целью данной работы было выделение специфических изменений ЭЭГ в ответ на предъявление звука имени пациента в состоянии глубокого медикаментозного сна, что свидетельствовало бы о возможности распознавания собственного имени среди других звуков и шумов. В ходе работы был поставлен вопрос о том, является ли реакция на звук своего имени результатом когнитивной активности пациента и связана ли с распознаванием, или же обусловлена тем, что в процессе онтогенеза звук собственного имени приобретает дополнительную биологическую значимость и является активирующим сигналом, не требующим для распознавания активности речевых центров. Для ответа на данный вопрос были применены два метода регистрации активности ЭЭГ: регистрация электрической активности с поверхности головы за счет скальповых электродов, а также

регистрация сигнала среднего мозга при помощи глубинного электрода, устанавливаемого на уровне водопровода мозга. Анализировались частотные и топографические изменения регистрируемых изменений электрической активности мозга.

МЕТОДИКА

Испытуемые

В исследование включено 11 пациентов с опухолями задних отделов третьего желудочка или четвертого желудочка, которым было показано хирургическое удаление опухоли передним транскортикальным трансвентрикулярным доступом или срединной субокципитальной краниотомией с последующим доступом в четвертый желудочек (табл. 1). В обоих случаях траектория операционного доступа обеспечивала хорошую видимость водопровода головного мозга на всем его протяжении после удаления опухоли (табл. 1).

Обязательным условием включения пациентов в исследование было отсутствие вовлечения среднего мозга в опухолевый процесс, что было подтверждено в результате предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ). В предоперационном периоде всем пациентам было проведено стандартное клиническое обследование в Центре нейрохирургии им. Бурденко. Все пациенты, включенные в исследование, не имели проблем со слухом и явных когнитивных расстройств. Участие в исследовании было добровольным, и все пациенты дали на него свое письменное информированное согласие. Этическое одобрение методов исследования получено от Комитета по этике научных исследований Центра нейрохирургии им. Бурденко (протокол № 1/2016). Все больные оперированы в Центре нейрохирургии им. Бурденко одним из соавторов статьи (ПДИ). Все операции прошли успешно, без каких-либо осложнений.

Общая анестезия

Запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ) выполняли в состоянии тотальной внутривенной анестезии с использованием комбинации продленной инфузии пропофола и фентанила. Анестезиологи рассчитывали дозу с учетом клинической оценки пациента, течения операции и параметров интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Для контроля оптимального уровня

Таблица 1. Характеристики пациентов. SC – срединный подзатылочный доступ; TA – транскортикально-трансвентрикулярный доступ; CA – водопровод головного мозга
Table 1. Characteristics of patients. SC – median subcutaneous approach; TA – transcortical-transventricular approach; CA – cerebral aqueduct

Пациенты	Пол	Возраст	Хирургический доступ	Контактный электрод	Запись контактов
P001	F	56	SC	IV ventricle	CA
P002	M	31	SC	IV ventricle	CA
P003	M	22	TA	III ventricle	CA
P004	M	54	SC	IV ventricle	CA
P005	M	45	SC	IV ventricle	CA
P006	F	65	TA	III ventricle	CA
P007	M	41	SC	IV ventricle	CA
P008	M	39	SC	IV ventricle	CA
P009	M	30	TA	III ventricle	CA
P010	M	42	SC	IV ventricle	CA
P011	M	52	SC	IV ventricle	CA

анестезии регистрировали ЭЭГ с 12 скальповых электродов с одновременной регистрацией потенциалов на уровне среднего мозга (табл. 2).

Таблица 2. Количественные и качественные данные анализа ЭЭГ. BS – паттерн “вспышка-подавление”, NBS – отсутствие паттерна “вспышка-подавление”. Доза пропофола в мг/кг/час. * – пациент, исключенный из группового анализа

Table 2. Quantitative and qualitative EEG analysis data. BS – “burst-suppression” pattern. NBS – no “burst-suppression” pattern. The dose of propofol in mg/kg/hour. * – the patient excluded from the group analysis

Пациенты	Визуальная оценка ЭЭГ	Пропофол мг/кг/ч во время стимуляции	Доминантная частота
P001	BS	8.5	3.6
P002	BS	5.3	2.7
P003	NBS	8.4	2.3
P004	BS	10.7	3.3
P005*	NBS	8.3	4.5
P006	BS	7	3.1
P007	NBS	7	2.3
P008	BS	7.8	3.3
P009	BS	10.4	2.8
P010	BS	6.09	3.2
P011	BS	5.81	3.1

Нейропсихологическое обследование

Нейропсихологическое обследование планировалось на дооперационном этапе и включает скрининговые методы (МоКА, ФАБ (Freitas et al., 2012)), батарею тестов А.Р. Лурия (Luria, 1980), дихотическое прослушивание, адаптированную для русского языка методику Е.П. Кока. Основное внимание уделялось оценке состояния речевых функций. Состояние речевых функций по батарейным тестам Лурия оценивали по четырехбалльной шкале, разработанной в лаборатории нейропсихологии А.Р. Лурия в Институте нейрохирургии имени Бурденко.

До операции все обследованные пациенты, кроме больного P005, были полностью ориентированы во времени, пространстве и собственной личности. Выполнение полноценного обследования пациента P005 был затруднительно из-за языкового барьера.

Когнитивные функции пациентов оценивались совокупно по шкалам МоКА, ФАБ, и батареи тестов А.Р. Лурия. Критерием исключения было наличие среднетяжелых и тяжелых когнитивных нарушений: меньше 26 баллов по шкале МоКА, менее 12 баллов по ФАБ и наличие умеренного или выраженного дефицита сенсорных и моторных компонентов речи согласно результатам батареи тестов А.Р. Лурия. По данным МоКА когнитивная сфера у всех пациентов соответствовала нормативным значениям (среднее значение – 28.2).

Таблица 3. Физические характеристики предъявляемых звуков (порог вычисления средней громкости – 50 дБ)
Table 3. Physical characteristics of the sounds presented (the threshold for calculating the average volume is 50 dB)

	Длительность, м сек сред. ± ст. откл.	Средняя частота, Гц сред. ± ст. откл.	Громкость/RMS, дБ сред. ± ст. откл.
Свое имя	588 ± 64	2112 ± 64	–12.7 ± 0.9
Чужое имя	578 ± 49	2104 ± 68	–13.1 ± 0.7
Шум	580 ± 66	2120 ± 51	–12.4 ± 0.6

По данным ФАБ, легкие когнитивные нарушения выявлены у двух из десяти пациентов (среднее значение – 13.5); у остальных какие-либо нарушения выявлены не были. Согласно результатам нейропсихологического обследования, у трех пациентов был выявлен легкий дефицит сенсорных компонентов, у двух пациентов – незначительный дефицит моторных компонентов речи.

Стимулы

В ходе нейропсихологического обследования было выбрано наиболее актуальное и частотное произношение имени каждого пациента. Помимо этого, были выделены и исключены значимые для больного имени (близкие родственники, друзья и др.), а подбор контрольного имени (другое имя) осуществлялся с учетом сходства звучания и длительности своего и чужого имени. Все стимулы были получены в ходе аудиозаписи голоса диктора (одного и того же носителя русского языка). Стимуляция осуществлялась при помощи программы “Presentation” (Neurobehavioral Systems, Inc., США) через наушники Neurosoft TDH-39. Все стимулы обрабатывались в программе WaveLab 10 (Steinberg) и выравнялись по средней частоте и громкости. Последний тип стимула – шум – был сгенерирован с помощью интерфейса Matlab на основе звука собственного имени (мы применили функцию розового шума с мощностью шума (дБ) и фильтром высоты тона (Гц), соответствующими звуку собственного имени (см. табл. 3)).

Процедура исследования

После удаления опухоли, на завершающем этапе операции, для регистрации ЭЭГ устанавливали одноразовый цилиндрический электрод с трехкольцевыми контактами из нержавеющей стали AISI 321 (12X18H10T) (рис. 1 (а)). Прибор изготовлен ООО “Нейро-

элект”, Россия. Диаметр электрода 2.7 мм. К дистальному концу направляющих отведений прикрепляли трехкольцевые контакты (два контакта ближе к концу электрода – регистрирующие (D1 и D2), а проксимальный – референтный (R)), шириной 3 мм, на расстоянии 6.5 мм друг от друга. Дистальный конец электрода с двумя записывающими контактами плотно прилегает к стенкам водопровода среднего мозга (рис. 1 (б)). Референтный электрод располагался в третьем или четвертом желудочках и был покрыт хирургической марлей для предотвращения прямого контакта с эпендимальным слоем желудочков. Звуки собственного имени испытуемого, чужое имя и шум предъявлялись с произвольным межстимульным интервалом 1500–2500 мс. Каждый стимул повторялся 35 раз в случайном порядке (рис. 1).

После окончания регистрации глубинный электрод удаляли, рану послойно ушивали. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений со стороны средне-мозговой симптоматики и признаков нарушения слуха.

Регистрация ЭЭГ

Для регистрации ЭЭГ в просвет водопровода головного мозга свободно устанавливали вышеописанный электрод. Электроды в водопровод располагали так, что первые два электрода выступали под верхним и нижним бугорками четверохолмной пластинки соответственно (рис. 1). Третий электрод использовался в качестве референта.

Регистрацию скальповой ЭЭГ выполняли с помощью системы интраоперационного нейрофизиологического мониторинга “Нейро-ИОМ-32/С” (включает 12 электродов: FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, T3, T4, O1, O2) ООО “Нейрософт” с частотой дискретизации 10000 Гц и фильтрацией 0.01–4000 Гц. Заземляющий электрод был общим как для скальповой ЭЭГ, так и для участков среднего

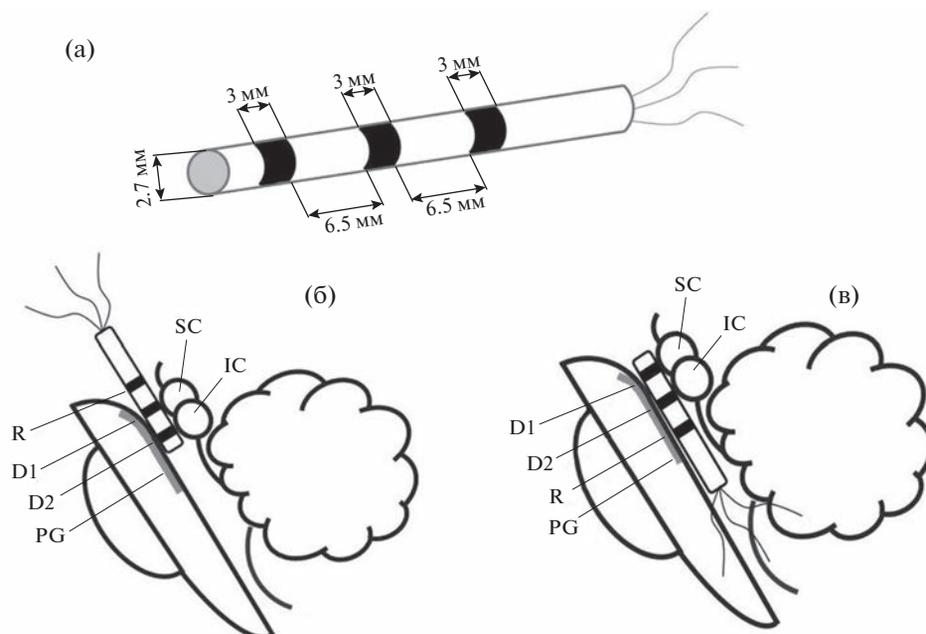


Рис. 1. Схематическое изображение трех осесимметричных кольцевых контактов на направляющем проводе и его расположение в водопроводе мозга: (а) – схематическое изображение цилиндрического глубинного электрода. Диаметр электрода – 2.7 мм, ширина каждого кольцевого электрода – 3 мм, расстояние между кольцевыми контактами – 6.5 мм. (б)–(в) – положение контактов глубинного электрода относительно структур ствола мозга; D1 – ростральный контакт, D2 – каудальный контакт, R – референтный контакт. SC – верхнее двухолмие. IC – нижнее двухолмие. PG – периакведуктальное серое вещество.

Fig. 1. Schematic presentation of three axisymmetric ring contacts on directional lead and its location in the aqueduct: (a) – a schematic presentation of the cylindrical depth electrode. The electrode diameter – 2.7 mm, width of every ring electrode – 3 mm, distance between ring contacts – 6.5 mm. (б)–(в) – position of the depth electrode contacts relative to brainstem structures D1 – rostral contact, D2 – caudal contact, R – reference contact. SC – superior colliculus. IC – inferior colliculus. PG – periaqueductal gray.

мозга, и располагался в проекции плечевого сустава. Референтным электродом для скальпового ЭЭГ служил левый ушной электрод. Для исключения послеоперационных осложнений фоновая запись до и после стимуляции была исключена. Для фоновой записи были выбраны участки межстимульных интервалов (они составили от 1500 до 2000 мс).

ЭЭГ-мониторинг

Нами была рассчитана доминирующая частота скальповой ЭЭГ у всех пациентов. Для этого два опытных нейрофизиолога выбрали два свободных от артефактов участка (весь анализируемый фрагмент ЭЭГ делился пополам, и тот или иной фрагмент рандомизированно предлагался экспертам), которые соответствовали критериям при регистрации паттерна пачек/подавления. Расчет частоты доминирующего пика проводился двумя способами: 1) ЭЭГ подвергалась быстрому преобразованию Фурье и далее подсчи-

тывалась частота центра тяжести спектра ЭЭГ в диапазоне 0.6–30 Гц при помощи ПО Matlab (MathWorks, США); 2) доминирующая частота оцениваемого участка ЭЭГ подсчитывалась рутинным способом специалистами в области функциональной диагностики. Полученные результаты сравнивались между собой. Расхождения в результатах подсчетов составили не более 5% для каждого пациента. Доминирующая частота колебалась от 2.3 до 4.5 Гц (медиана 3.1 Гц), что соответствует состоянию глубокого медикаментозного сна.

Анализ данных

При анализе данных скальповой ЭЭГ был применен полосовой фильтр 4–30 Гц. Артефакты были удалены при помощи метода независимых компонент (ICA) с помощью EEGLAB 14.1.1b (MATLAB, MathWorks, США). Дальнейший анализ данных включал следующие этапы:

1. Сегментация ЭЭГ на эпохи в соответствии с метками о начале стимула (от начала стимула до 1000 мс после начала стимула) для всех типов стимулов (собственное имя, чужое имя и шум). Таким образом, мы проанализировали 35 односекундных фрагментов ЭЭГ для каждого типа стимулов. Также были отобраны 35 односекундных интервалов фоновой записи (среди интерстимульных интервалов) для сравнения.

2. В результате для анализа были подготовлены четыре типа состояний: собственное имя, другое имя, фон и шум, – которые анализировались для каждого пациента отдельно. Для каждого фрагмента ЭЭГ рассчитывались спектральная мощность ЭЭГ и пиковая частота альфа-ритма (ПЧА).

Спектральная мощность ЭЭГ

Спектральный анализ мощности проводился с использованием быстрого преобразования Фурье. Рассчитывались логарифмированные мощности ЭЭГ в диапазоне 4–30 Гц с шагом 1 Гц. Анализировались следующие спектральные полосы: 4–8 Гц (тета), 8–10 Гц (альфа1), 10–12 (альфа2) и 12–30 Гц (бета). Отдельно был проанализирован диапазон альфаритма: 8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13 Гц и суммарный диапазон 8–13 Гц. Анализ проводился в среде EEGLAB 14.1.1b (MATLAB, MathWorks, США).

Пиковая частота альфа-ритма (ПЧА). Расчет ПЧА проводился путем анализа спектров мощности скальпового и глубинного электродов с использованием быстрого преобразования Фурье, как частоты центра тяжести в диапазоне 8–13 Гц, чтобы исключить ПЧА, лежащую за пределами фиксированных полос частот (Haegens et al., 2014), у пациентов в состоянии общей анестезии. Частота центра тяжести определяется как “взвешенная сумма спектральных оценок, деленная на мощность”, альфа-ритма:

$$ПЧА = \frac{\sum(a(f) \cdot f)}{(\sum a(f))},$$

где $a(f)$ – спектральная мощность на частоте f в альфа-диапазоне (Klimesch, 1999). Использование данного метода анализа частоты альфа-ритма имеет ряд преимуществ при работе с данными ЭЭГ у различных групп пациентов (Klimesch, 1999), (Klimesch et al., 1993). Анализ проводился в среде EEGLAB 14.1.1b (MATLAB, MathWorks, США).

Статистический анализ

Анализ данных проводился методом дисперсионного анализа для показателей ЭЭГ с учетом типа стимулов как для скальповых, так и для глубинных электродов. В исследовании мы использовали как однофакторный, так и многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA для повторных измерений) для каждого электрода в отдельности: как для скальповых электродов (F3, F4, C3, C4, P3, P4, T3, T4, O1, O2), так и для глубинных, оценивался общий эффект различия между двумя типами стимулов. Групповой эффект оценивали при помощи факторного дисперсионного анализа с учетом поправки на множественное сравнение (Post-hoc Bonferroni test).

Статистический анализ проводился как на индивидуальном уровне, когда для каждого пациента отдельно рассчитывались значимые различия между показателями ЭЭГ (по 35 фрагментов для четырех условий (свое имя, чужое имя, шум, фон), так и на групповом уровне, когда статистический анализ проводился с учетом индивидуальных показателей ЭЭГ для группы из 10 пациентов. Пациент P005 не участвовал в групповом анализе, но его данные были использованы для качественного анализа результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Индивидуальные различия

Спектральная мощность ЭЭГ

В ходе клинического анализа данных ЭЭГ в ходе мониторинга было обнаружено, что у всех пациентов, как при предъявлении звуковых раздражителей, так и при хирургических манипуляциях, реактивность ЭЭГ отсутствовала и электроэнцефалограмма соответствовала уровню глубокого наркоза (табл. 2). При этом у восьми пациентов зарегистрирован паттерн “вспышка-подавление”.

Мы не обнаружили каких-либо значимых различий между стимулами ни в одном из анализируемых частотных диапазонов: тета, альфа1, альфа2, бета, 8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13, 8–13 Гц ($p > 0.64$).

Пиковая частота альфа-ритма (ПЧА)

Индивидуальные различия

ПЧА была значимо больше при предъявлении своего имени по сравнению с чужим (рис. 2) для глубинных электродов у 9 из 11 пациентов

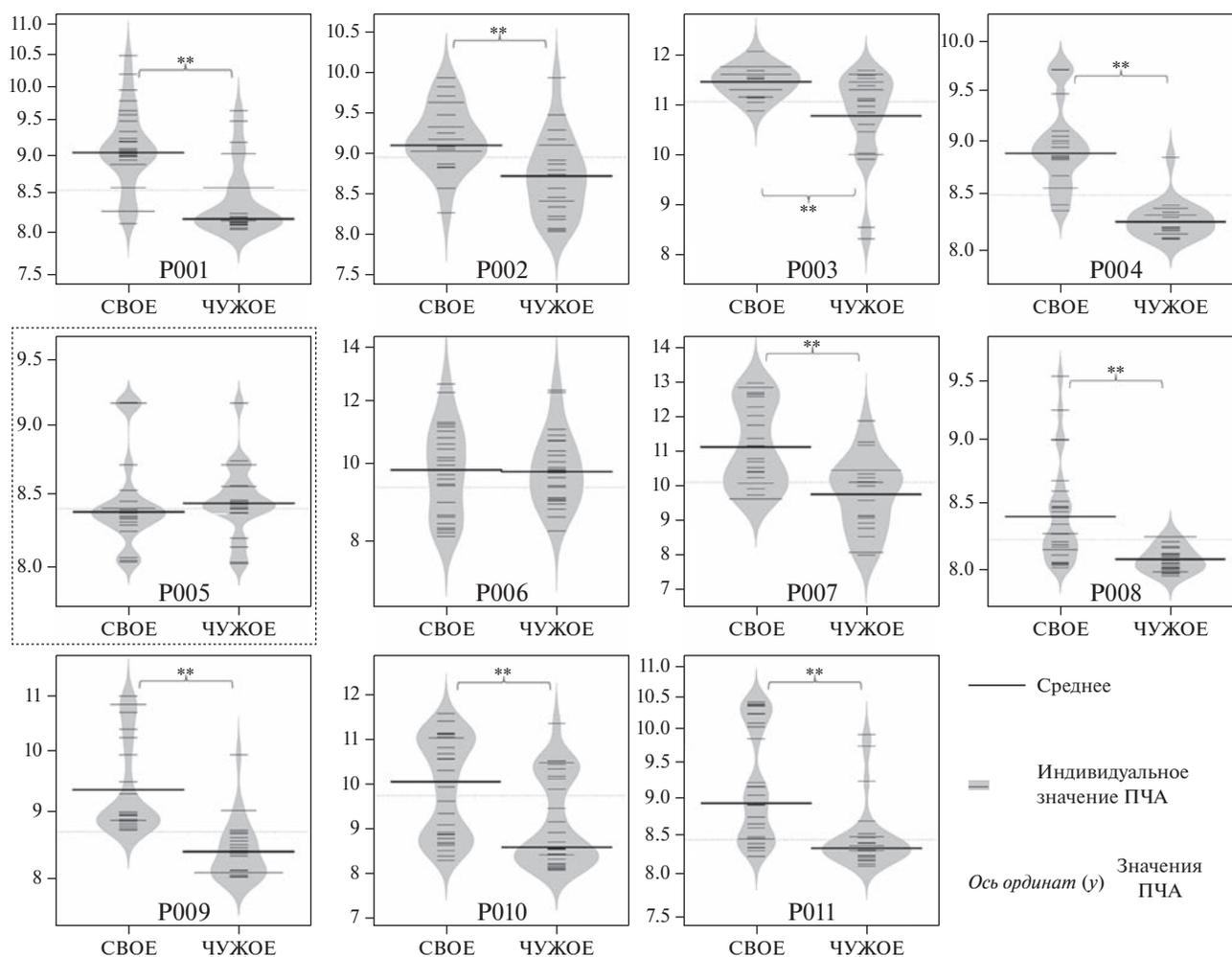


Рис. 2. Индивидуальные значения ПЧА и их различия; построены для каждого 1-секундного фрагмента ЭЭГ для следующих условий: собственное имя (свое) и чужое имя (чужое), измеренные и усредненные по двум глубинным электродам. Пунктирной линией выделен пациент, не участвующий в групповом анализе.
Fig. 2. The individual values Peak alpha frequency for each 1 second EEG fragment for self-own name (SON) and other name (ON) measured and averaged over two depth electrodes.

(результаты статистического анализа представлены в табл. 4). Аналогичные различия обнаружены между собственным именем и шумом, а также фоном. Значения ПЧА значимо не различались между чужим именем, шумом и фоном ($p > 0.63$).

Аналогичное увеличение ПЧА на собственное имя по сравнению с чужим именем, шумом или фоном было обнаружено в височных областях билатерально (рис. 3) у 8 из 11 пациентов. Чужое имя, шум и фон также не различались между собой ($p > 0.39$).

Таким образом, у 10 из 11 пациентов наблюдалось значимое увеличение ПЧА для звуков своего имени по сравнению с чужим

либо на уровне скальповых электродов, либо на уровне глубинных электродов.

Групповые различия

ПЧА была значимо выше при прослушивании собственного имени по сравнению с чужим именем, шумом и фоновой записью как при регистрации со скальповых электродов (теменная и височная области), так и при регистрации с глубинных электродов (табл. 5). Дисперсионный анализ подтвердил значимое групповое увеличение ПЧА для собственного имени по сравнению с чужим именем и другими условиями.

Таблица 4. Описательная статистика: индивидуальные показатели ПЧА и результаты статистического анализа различий между своим и чужим именем. * – пациент, исключенный из группового анализа**Table 4.** Descriptive statistics: individual indications of the peak frequency of the alpha rhythm and the results of statistical analysis of the differences between patient's own and someone else's name. * – the patient excluded from the group analysis

Пациент	Свое имя				Чужое				Результаты дисперсионного анализа по скальповым электродам	Результаты дисперсионного анализа по глубинным электродам
	скальп		средний мозг		скальп		средний мозг			
	сред.	ст. откл.	сред.	ст. откл.	сред.	ст. откл.	сред.	ст. откл.		
P001	8.46	1.15	9.08	0.95	8.43	1.03	8.12	0.42	$F(1, 73) = 0.677$, $p = 0.413$	$F(1, 73) = 13.193$, $p \leq 0.001$
P002	9.21	0.46	9.18	0.66	8.52	1.66	8.63	0.64	$F(1, 73) = 8.994$, $p = 0.003$	$F(1, 73) = 8.106$, $p = 0.005$
P003	11.06	1.02	11.42	0.89	10.77	1.14	10.73	1.22	$F(1, 73) = 5.302$, $p = 0.033$	$F(1, 73) = 11.570$, $p = 0.001$
P004	8.82	1.59	8.88	0.72	8.31	1.36	8.24	0.45	$F(1, 73) = 7.518$, $p = 0.008$	$F(1, 73) = 12.004$, $p \leq 0.001$
P005*	8.42	1.5	8.34	0.51	8.31	1.64	8.41	0.42	$F(1, 73) = 1.008$, $p = 0.621$	$F(1, 73) = 1.111$, $p = 0.475$
P006	9.93	1.16	8.22	1.1	9.89	0.16	9.91	1.04	$F(1, 73) = 1.237$, $p = 0.291$	$F(1, 73) = 12.213$, $p \leq 0.001$
P007	10.13	2.25	11.08	1.76	9.48	2.25	9.69	1.05	$F(1, 73) = 10.383$, $p = 0.002$	$F(1, 73) = 8.347$, $p = 0.005$
P008	8.41	1.33	8.43	0.62	8.05	1.86	8.06	0.59	$F(1, 73) = 8.567$, $p = 0.004$	$F(1, 73) = 15.374$, $p \leq 0.001$
P009	8.84	1.85	9.21	1.1	8.17	1.94	8.37	0.74	$F(1, 73) = 8.641$, $p = 0.004$	$F(1, 73) = 15.740$, $p \leq 0.001$
P010	10.42	0.85	10.03	1.12	8.95	1.22	8.56	1.03	$F(1, 73) = 12.497$, $p = 0.008$	$F(1, 73) = 14.225$, $p \leq 0.001$
P011	8.51	1.05	8.94	0.91	8.48	0.95	8.39	1.18	$F(1, 73) = 1.088$, $p = 0.357$	$F(1, 73) = 13.913$, $p \leq 0.001$

Результаты корреляционного анализа

Мы обнаружили значимую отрицательную корреляцию между дозой пропофола и увеличением ПЧА для звука собственного имени по сравнению с другими условиями (чужое имя, шум, фон) для скальповых электродов. Для глубинных электродов значимой корреляции не обнаружено (табл. 6, рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования показали, что при прослушивании собственного имени наблюдалось значимое увеличение ПЧА по сравнению с другими состояниями у десяти из одиннадцати пациентов. Согласно данным литературы, увеличение ПЧА является нейрофизиологическим маркером повыше-

ния активности у человека в состоянии активного бодрствования и свидетельствует о его более высоком уровне возбуждения, а также о наличии более интенсивных физических нагрузок (di Fronso et al., 2019), (Gutmann et al., 2015) и готовности к решению задач (Badalova, 2020) и умственным нагрузкам (Gutmann et al., 2018). При этом уменьшение ПЧА, согласно данным различных исследований, оказалось связанным как с состояниями релаксации или медитации, так и с некоторыми патологическими состояниями, например, онкологическими заболеваниями, а также синдромом эмоционального выгорания (Gutmann et al., 2018; Zimmer et al., 2015; Banquet, 1973; Portnova et al., 2020). Таким образом, мы предположили, что увеличение ПЧА свидетельствует об активирующем действии звука

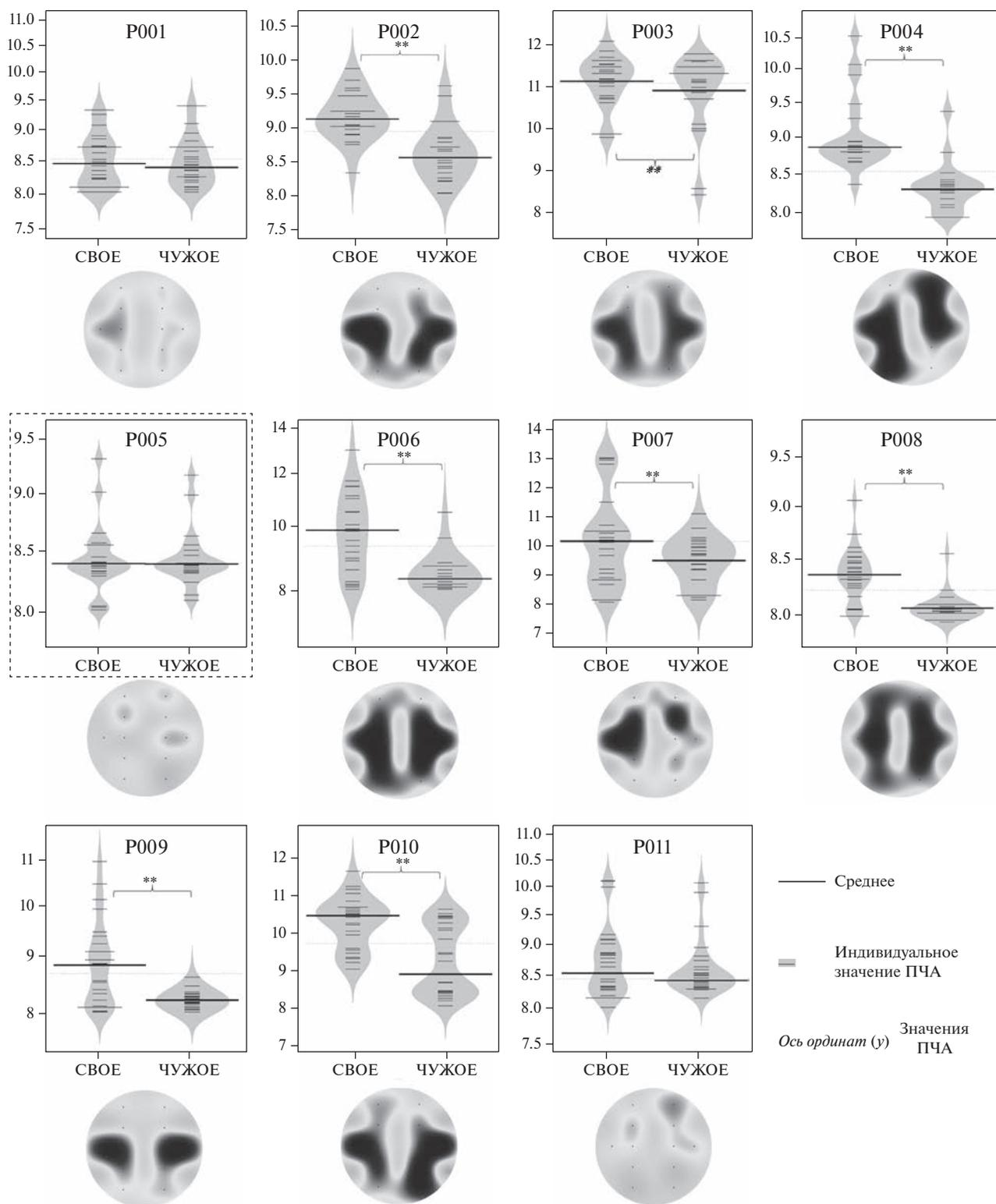


Рис. 3. Индивидуальные значения ПЧА и их различия; построены для каждого 1-секундного фрагмента ЭЭГ для следующих условий: собственное имя (свое) и чужое имя (чужое), для усредненных значений (F3, F4, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1, O2). Топография различий представлена также по индивидуальным данным и построена для каждого электрода и каждого пациента индивидуально. Пунктирной линией выделен пациент, не участвующий в групповом анализе.

Fig. 3. The individual values Peak alpha frequency for each 1 second EEG fragment for self-own name (SON) and other name (ON) measured over scalp electrodes and the topography of significant differences of PAFs between SON and ON.

Таблица 5. Групповые различия ПЧА между собственным именем и другими состояниями, рассчитанные с использованием дисперсионного анализа (основной эффект, различия между стимулами с учетом каждого анализируемого фрагмента ЭЭГ каждого пациента)

Table 5. Group differences in the peak frequency of the alpha rhythm between the patient's own name and other conditions, calculated using variance analysis (main effect, differences between stimuli, taking into account each analyzed fragment of the EEG of each patient)

Электроды	Сравнение между типами стимулов/ фоном	№	Результаты дисперсионного анализа	Partial eta-squared
Внутричерепные электроды (среднее)	Свое vs Чужое	10	$F(1, 324) = 33.27, p < 0.0001$	0.109
	Свое vs Шум	10	$F(1, 324) = 47.22, p < 0.0001$	0.142
	Свое vs Фон	10	$F(1, 324) = 74.51, p < 0.0001$	0.149
Скальповые электроды (среднее по всем электродам)	Свое vs Чужое	10	$F(1, 324) = 25.99, p < 0.0001$	0.094
	Свое vs Шум	10	$F(1, 324) = 40.88, p < 0.0001$	0.128
	Свое vs Фон	10	$F(1, 324) = 91.29, p < 0.0001$	0.099

Таблица 6. Корреляции по Спирмену между количеством препаратов для анестезии и различиями ПЧА между собственным именем и другими состояниями

Table 6. Spearman's correlations between the number of drugs for anesthesia and differences in the peak frequency of the alpha rhythm between the patient's own name and other conditions

Пары переменных	Количество	Внутричерепные электроды (среднее)			Скальповые электроды (среднее по всем электродам)		
		Spearman – R	$r(N - 2)$	p -level	Spearman – R	$r(N - 2)$	p -level
Пропофол в мг/кг/час × ДПЧА (Свое – Чужое)	10	–0.132	–0.414	0.689	–0.799	–3.988	0.002
Пропофол в мг/кг/час × ДПЧА (Свое – Шум)	10	–0.162	–0.537	0.632	–0.831	–4.223	0.001
Пропофол в мг/кг/час × ДПЧА (Свое – Фон)	10	–0.101	–0.307	0.769	–0.850	–4.358	0.0002

собственного имени на пациента, находящегося в состоянии глубокого наркоза. Полученные результаты согласуются с данными о наличии специфических изменений ЭЭГ у пациентов в бессознательном состоянии при предъявлении им звука собственного имени, сопровождающихся динамикой ЭЭГ на частоте альфа-ритма, а также изменениями поздних компонентов ВП, связанных с повышением уровня активности пациентов (Holter et al., 2011; Kempny et al., 2018).

Наличие или отсутствие реакции пациентов в виде увеличения ПЧА в ответ на звук своего имени, согласно нашей гипотезе, должно было зависеть от глубины анестезии и дозы применяемых препаратов. По классификации глубины анестезии она во всех случаях была адекватной нейрохирургическому

вмешательству: клинических признаков преждевременного пробуждения не отмечалось, а на ЭЭГ выявлялись признаки глубокого наркоза (Musizza, Ribaric, 2010). По действию пропофол хорошо известен как ингибитор корковой активности, в то же время в более высоких дозах он может воздействовать на подкорковые структуры, в том числе на ретикулярную формацию среднего мозга (Rudolph, Antkowiak, 2004). Согласно нашим результатам, между дозой вводимых препаратов и реакцией на звук своего имени была обнаружена обратная корреляция, и только для скальпового ЭЭГ. Между изменением ПЧА на уровне среднего мозга и дозой вводимых препаратов значимой корреляции обнаружено не было, что свидетельствует об адекватности применяемых доз общей анестезии

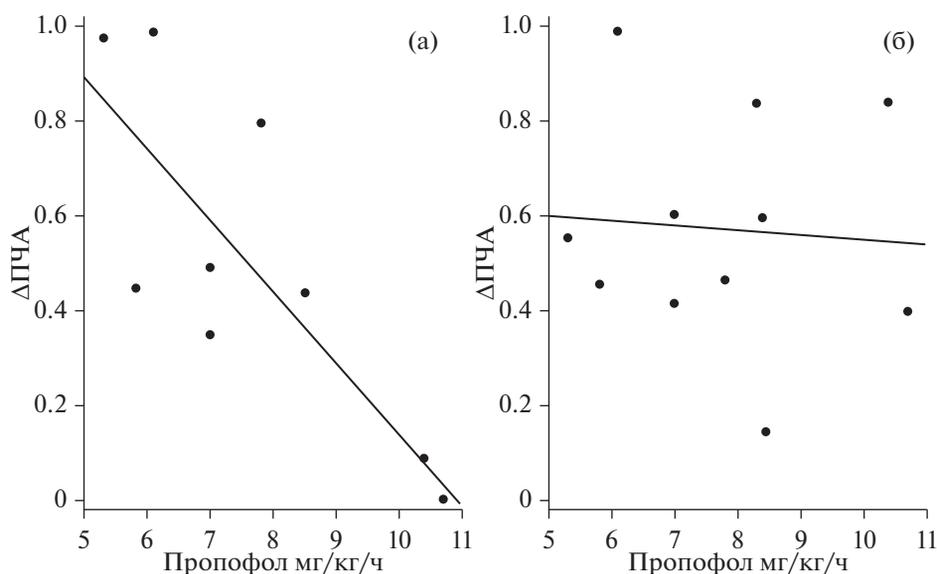


Рис. 4. Диаграмма рассеяния отображает корреляцию между количеством вводимого пропофола в мг/кг/ч во время стимуляции и разницей ПЧА между своим и чужим именем, измеренной на скальповых электродах (а) и на глубоких электродах (б).

Fig. 4. The scatter-plot depicts the correlation between Propofol mg/kg/h during stimulation and difference of PAF between SON and ON measured over scalp electrodes (a) and in deep electrodes (б).

(Rudolph, Antkowiak, 2004). При условии клинически адекватного уровня анестезии и доз пропофола, рекомендованных для использования инструкцией препарата и клиническими рекомендациями, следует отметить широкую вариабельность дозирования препарата и реакций на собственное имя коры головного мозга. С одной стороны, это указывает на то, что мишенью действия пропофола является кора головного мозга. С другой, что необходимы более точные инструменты подбора дозы препарата для достижения адекватного уровня анестезии.

Несмотря на сильную корреляционную зависимость между изменениями ЭЭГ и глубиной анестезии, у пациента P005, несмотря на среднюю дозировку пропофола, отсутствовала реакция, как на уровне среднего мозга, так и на уровне коры. В соответствии с нейрохирургическим протоколом отсутствие у данного пациента реакции на звук собственного имени нельзя было объяснить ни тяжестью заболевания, ни течением оперативного вмешательства. Однако, согласно анамнестическим данным, владение пациента русским языком ограничивалось пониманием и употреблением отдельных слов или словосочетаний, а его родным языком был узбекский. Учитывая тот факт, что фонетические системы русского и узбекского языков имеют ряд

принципиальных отличий (Badalova, 2020), речевые стимулы, в том числе имена, предъявляемые носителем русского языка (одинаковым для всех пациентов), могли быть не распознаны (Weber, Scharenborg, 2012), особенно во время анестезии, когда когнитивная активность, необходимая для узнавания слова с нетипичным произношением, была снижена. Таким образом, данные пациента P005 подтверждают основную исследовательскую гипотезу о возможности реакции во время глубокого наркоза только на высоко значимые стимулы, для которых в ходе жизненного опыта выработан устойчивый условный рефлекс.

Результаты данного исследования также поднимают вопрос об участии речевой коры для распознавания звука своего имени во время глубокого наркоза. Согласно альтернативной гипотезе, активирующее влияние собственного имени не требует подробного речевого анализа и может быть связано с областями мозга, которые обеспечивают возбуждение и активацию коры и среднего мозга за счет восходящих и нисходящих нервных волокон. К таким областям мозга могут относиться например, гиппокамп или таламус (Schiff, 2008; Paus, 2000). В то же время мы не можем полностью исключить функцию коры головного мозга и ее участие, пусть и измененное, в анализе звуков. Что касается функ-

ции среднего мозга, то, согласно полученным результатам, реакция на уровне среднего мозга на звук своего имени по сравнению с корой наблюдалась у большего количества пациентов и значимости различий были в среднем выше. Эти данные позволяют предположить что, даже в том случае, если активация была обусловлена его связями с другими структурами мозга, в том числе гиппокампом или таламусом, мы не можем исключить значение собственно среднего мозга для формирования реакции пациента с глубоким угнетением сознания на звук собственного имени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показали, что пациенты, находящиеся в бессознательном состоянии под общей анестезией во время нейрохирургического вмешательства, способны реагировать на звук своего имени, что сопровождается увеличением пиковой частоты альфа-ритма. Изменения ПЧА были зарегистрированы как на уровне скальповых электродов, так и на мезоэнцефальном уровне, что свидетельствует о вовлечении различных мозговых структур в процесс восприятия собственного имени у пациента в состоянии глубокого наркотического сна. Обнаружена обратная корреляция между количеством вводимого пропофола и увеличением ПЧА на звук собственного имени. Индивидуальная вариабельность реакций пациентов свидетельствуют о том, что нетипичное произнесение собственного имени не вызывает реакции возбуждения. Однако на основании одного наблюдения можно говорить лишь о предположении, и требуется дальнейшая исследовательская работа в этом направлении. Полученные данные косвенно свидетельствуют о недостаточности клинического и стандартного электрофизиологического подходов для оценки уровня глубины анестезии.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Статья подготовлена в рамках Гос. Задания РАН АААА-А17-117092040004-0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Badalova B.* Modern Methods of Teaching Russian and Uzbek as a Foreign Language to Students. Science and Education. 2020. 1 (Special Issue 2).
- Banquet J.P.* Spectral analysis of the EEG in meditation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1973. 35 (2): 143–151. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(73\)90170-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(73)90170-3)
- Barry R.J., De Blasio F.M., Fogarty J.S., Clarke A.R.* Natural alpha frequency components in resting EEG and their relation to arousal. *Clinical neurophysiology: official J. International Federation of Clinical Neurophysiology.* 2020. 131 (1): 205–212. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.10.018>
- Bastuji H., Perrin F., Garcia-Larrea L.* Semantic analysis of auditory input during sleep: studies with event related potentials. *International j. psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology.* 2002. 46 (3): 243–255. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(02\)00116-2](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(02)00116-2)
- Boldyreva G.N.* The hippocampal alpha-rhythm of the human brain. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1997. 1 (103): 199.
- Cheng L., Gosseries O., Ying L., Hu X., Yu D., Gao H., He M., Schnakers C., Laureys S., Di H.* Assessment of localisation to auditory stimulation in post-comatose states: use the patient's own name. *BMC neurology.* 2013. 13: 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-27>
- De Gennaro L., Ferrara M., Curcio G., Cristiani R.* Antero-posterior EEG changes during the wakefulness-sleep transition. *Clinical neurophysiology: official j. International Federation of Clinical Neurophysiology.* 2001. 112 (10): 1901–1911. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00649-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00649-6)
- di Fronso S., Fiedler P., Tamburro G., Haueisen J., Bertollo M., Comani, S.* Dry EEG in Sports Sciences: A Fast and Reliable Tool to Assess Individual Alpha Peak Frequency Changes Induced by Physical Effort. *Frontiers in neuroscience.* 2019. 13: 982. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00982>
- Feige B., Scheffler K., Esposito F., Di Salle F., Hennig J., Seifritz E.* Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *J. neurophysiology.* 2005. 93 (5): 2864–2872. <https://doi.org/10.1152/jn.00721.2004>
- Fischer C., Dailler F., Morlet D.* Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clinical neurophysiology: official J. International Federation of Clinical Neurophysiology.* 2008. 119 (10): 2224–2230. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.035>
- Freitas S., Simoes M.R., Maroco J., Alves L., Santana I.* Construct Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *J. International Neuropsychological Society.* 2012. 18 (2): 242–250. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001573>
- Gutmann B., Mierau A., Hulsdunker T., Hildebrand C., Przyklenk A., Hollmann W., Struder H.K.* Effects of physical exercise on individual resting state EEG alpha peak frequency. *Neural plasticity.* 2015. 717312. <https://doi.org/10.1155/2015/717312>

- Gutmann B., Zimmer P., Hulsdunker T., Lefebvre J., Binnebossel S., Oberste M., Bloch W., Struder H.K., Mierau A.* The effects of exercise intensity and post-exercise recovery time on cortical activation as revealed by EEG alpha peak frequency. *Neuroscience letters*. 2018. 668: 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.01.007>
- Haegens S., Cousijn H., Wallis G., Harrison P.J., Nobre A.C.* Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. *NeuroImage*. 2014. 92 (100): 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.049>
- Holeckova I., Fischer C., Morlet D., Delpuech C., Costes N., Mauguiere F.* Subject's own name as a novel in a MMN design: a combined ERP and PET study. *Brain research*. 2008. 1189: 152–165. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.10.091>
- Holler Y., Kronbichler M., Bergmann J., Crone J.S., Ladurner G., Golaszewski S.* EEG frequency analysis of responses to the own-name stimulus. *Clinical neurophysiology: official J. International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2011. 122 (1): 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.029>
- Jensen O., Mazaheri A.* Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in human neuroscience*. 2010. 4: 186. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00186>
- Kannabiran N., Bidkar P.U.* Total intravenous anesthesia in neurosurgery. *J. Neuroan-aesthesiology and Critical Care*. 2018. 5 (3): 141–149. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673544>
- Kempny A.M., James L., Yelden K., Dupont S., Farmer S.F., Playford D.E., Lef A.P.* Patients with a severe prolonged Disorder of Consciousness can show classical EEG responses to their own name compared with others' names. *NeuroImage: Clinical*. 2018. 19: 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.027>
- Klimesch W.* EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain research reviews*. 1999. 29 (2–3): 169–195. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(98)00056-3)
- Klimesch W., Schimke H., Pfurtscheller G.* Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain topography*. 1993. 5 (3): 241–251. <https://doi.org/10.1007/BF01128991>
- Li K., Fan L., Cui Y., Wei X., He Y., Yang J., Lu Y., Li W., Shi W., Cao L., Cheng L., Li A., You B., Jiang T.* The human mediodorsal thalamus: Organization, connectivity, and function. *NeuroImage*. 2022. 249: 118876. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118876>
- Luria A.R.* Higher cortical function in man. N.Y.: Springer New York, 1980. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8579-4>
- Manshanden I., De Munck J.C., Simon N.R., Lopes da Silva F.H.* Source localization of MEG sleep spindles and the relation to sources of alpha band rhythms. *Clinical neurophysiology: official J. International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2002. 113 (12): 1937–1947. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00304-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00304-8)
- Moretti D.V., Prestia A., Fracassi C., Geroldi C., Binetti G., Rossini P.M., Zanetti O., Frisoni G.B.* Volumetric differences in mapped hippocampal regions correlate with increase of high alpha rhythm in Alzheimer's disease. *International J. Alzheimer's disease*. 2011. 208218. <https://doi.org/10.4061/2011/208218>
- Musizza B., Ribaric S.* Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors*. 2010. 10 (12): 10896–10935. <https://doi.org/10.3390/s101210896>
- Omata K., Hanakawa T., Morimoto M., Honda M.* Spontaneous Slow Fluctuation of EEG Alpha Rhythm Reflects Activity in Deep-Brain Structures: A Simultaneous EEG-fMRI Study. *PLoS one*. 2013. 8 (6): e66869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066869>
- Oswald I., Taylor A.M., Treisman M.* Discriminative responses to stimulation during human sleep. *Brain: a journal of neurology*. 1960. 83 (3): 440–453. <https://doi.org/10.1093/brain/83.3.440>
- Patel A.K., Reddy V., Shumway K.R., Araujo J.F.* Physiology, Sleep Stages. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.
- Paus T.* Functional anatomy of arousal and attention systems in the human brain. *Progress in brain research*. 2000. 126: 65–77. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)26007-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26007-X)
- Perrin F., Garcia-Larrea L., Mauguiere F., Bastuji H.* A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clinical neurophysiology: official J. International Federation of Clinical Neurophysiology*. 1999. 110 (12): 2153–2164. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00177-7](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00177-7)
- Portas C.M., Krakow K., Allen P., Josephs O., Armony J.L., Frith C.D.* Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron*. 2000. 28 (3): 991–999. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)00169-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)00169-0)
- Portnova G.V., Proskurnina E.V., Sokolova S.V., Skorokhodov I.V., Varlamov A.A.* Perceived pleasantness of gentle touch in healthy individuals is related to salivary oxytocin response and EEG markers of arousal. *Experimental brain research*. 2020. 238 (10): 2257–2268. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05891-y>
- Ruby P., Blochet C., Eichenlaub J.B., Bertrand O., Morlet D., Bidet-Caulet A.* Alpha reactivity to complex sounds differs during REM sleep and wakefulness. *PLoS one*. 2013a. 8 (11): e79989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079989>

- Ruby P., Blochet C., Eichenlaub J.B., Bertrand O., Morlet D., Bidel-Caulet A. Alpha reactivity to first names differs in subjects with high and low dream recall frequency. *Frontiers in psychology*. 2013b. 4: 419. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00419>
- Rudolph U., Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nature reviews Neuroscience*. 2004. 5 (9): 709–720. <https://doi.org/10.1038/nrn1496>
- Sadato N., Nakamura S., Oohashi T., Nishina E., Fuwamoto Y., Waki A., Yonekura Y. Neural networks for generation and suppression of alpha rhythm: a PET study. *Neuroreport*. 1998. 9 (5): 893–897. <https://doi.org/10.1097/00001756-199803300-00024>
- Schiff N.-D. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008. 1129: 105–118. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.029>
- Schreckenberger M., Lange-Asschenfeldt C., Lochmann M., Mann K., Siessmeier T., Buchholz H. G., Bartenstein P., Grunder G. The thalamus as the generator and modulator of EEG alpha rhythm: a combined PET/EEG study with lorazepam challenge in humans. *NeuroImage*. 2004. 22 (2): 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.047>
- Schwabedal J.T., Riedl M., Penzel T., Wessel N. Alpha-wave frequency characteristics in health and insomnia during sleep. *J. sleep research*. 2016. 25 (3): 278–286. <https://doi.org/10.1111/jsr.12372>
- Shaw J.C. *The brain's alpha rhythms and the mind*. BV Elsevier Science. 2003.
- Scheeringa R., Petersson K.M., Oostenveld R., Norris D.G., Hagoort P., Bastiaansen M.C. Trial-by-trial coupling between EEG and BOLD identifies networks related to alpha and theta EEG power increases during working memory maintenance. *Neuroimage*. 2009. 44 (3): 1224–1238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.041>
- Vanhaudenhuyse A., Laureys S., Perrin F. Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states. *Neurocritical care*. 2008. 8 (2): 262–270. <https://doi.org/10.1007/s12028-007-9016-0>
- Voss U., Harsh J. Information processing and coping style during the wake/sleep transition. *J. sleep research*. 1998. 7 (4): 225–232. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1998.00117.x>
- Weber A., Scharenborg O. Models of spoken-word recognition. *Wiley interdisciplinary reviews Cognitive science*. 2012. 3 (3): 387–401. <https://doi.org/10.1002/wcs.1178>
- Zimmer P., Mierau A., Bloch W., Struder H.K., Hulsdunker T., Schenk A., Fiebig L., Baumann F.T., Hahn M., Reinart N., Hallek M., Elter T. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leukemia & lymphoma*. 2015. 56 (2): 347–352. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.915546>

INCREASE OF INTRACRANIAL EEG ALPHA PEAK FREQUENCY AS A RESPONSE TO THE OWN-NAME STIMULUS DURING GENERAL ANESTHESIA IN ELEVEN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

G. V. Portnova^{a, #}, A. O. Kantserova^a, L. B. Oknina^a, D. I. Pitskhelauri^b,
V. V. Podlepich^b, Ya. O. Vologdina^b, and E. L. Masherov^b

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

^b*Burdenko Institute of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: caviter@list.ru*

The few existing studies demonstrated that hearing one's name could have an arousal or alertness impact during unconsciousness. At the same time, the brain areas involved in this reactivity remained unknown. In this study, we attempted to register a response from two brain areas, the mesencephalon and cerebral cortex, in eleven patients who underwent posterior third ventricle or posterior fossa tumor removals under general anesthesia. We used 2 deep electrodes and 16 scalp electrodes and a registered electroencephalogram (EEG) for 2 states: the resting state, and stimulation state (which included sounds of one's name, another name, and noise, presented in random order). Our results indicated that patients under general anesthesia could respond to their names (demonstrated by accelerated alpha-peak frequency), compared to other sounds and the resting state EEG, which was registered both on the cerebral and mesencephalon levels, indicating activated brain systems.

Keywords: own name, EEG, mesencephalon, general anesthesia, alpha peak frequency

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

УДК 612.821

**ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ СЕЛЕКТИВНОГО СЛУХОВОГО ВНИМАНИЯ
ПРИ ДИХОТИЧЕСКОМ ПРОСЛУШИВАНИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ
СЛОЖНОСТИ: ДАННЫЕ ФМРТ-ИССЛЕДОВАНИЯ**

© 2023 г. Л. А. Майорова^{1, 2, *}, А. Б. Кушнир¹

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

²Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

*e-mail: larimayor@gmail.com

Поступила в редакцию 29.04.2023 г.

После доработки 12.06.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Группа из 20 здоровых испытуемых (11 мужчин и 9 женщин) при проведении фМРТ выполняла задание на селективное слуховое внимание в парадигме дихотического прослушивания с различным уровнем перцептивной нагрузки. Анализ паттернов активации головного мозга, измеренной с помощью фМРТ во время селективного прослушивания слитной речи с дистракторами различной силы, выявил статистически значимые половые различия в топографии корковой активности. Эффекты “женщины > мужчины” преобладали в области левой верхней височной извилины, а также левых пре- и постцентральной извилин; в то время как наиболее выраженные эффекты “мужчины > женщины” выявлены в области левого островка, скорлупы и лобной покрышки. Статистически значимые эффекты также получены при сопоставлении паттернов активации по уровню сложности задания: показано, что маскировка голосом диктора женского пола вызывает большую активацию дополнительных областей высокого уровня обработки информации. Полученные данные свидетельствуют о наличии полового диморфизма организации системы селективного слухового внимания.

Ключевые слова: селективное слуховое внимание, восприятие речи, дихотическое прослушивание, функциональная МРТ (фМРТ)

DOI: 10.31857/S0044467723050076, EDN: LKNFVY

ВВЕДЕНИЕ

Обширная литература документирует влияние пола на анатомию, химию и функции мозга (Cahill, 2014), хотя до недавнего времени пол не был предметом систематических нейрофизиологических исследований. Высокая статистическая значимость влияния пола на организацию многих видов поведения, лежащих вне прямых половых функций, убедительно продемонстрирована в обзоре (Voyer et al., 2017), в котором обобщены результаты большого числа нейробиологических и биомедицинских исследований. Однако нейробиологические основы этих различий недостаточно хорошо изучены. Применительно к задачам, связанным с селективным слуховым вниманием, пол слушателя также может играть определенную роль. Многочисленные поведенческие

и нейрофизиологические данные свидетельствуют о половых различиях в когнитивных задачах, особенно связанных с функцией внимания (Bosco et al., 2004; Gur et al., 1999, 2000; Hyde, 2016; Ingahalikar et al., 2014; Михайлова и др., 2022). Поведенческие (Evans, Hampson, 2015; Hansen, 2011) и нейровизуализационные исследования с использованием различных методов (Neuhaus et al., 2009; Ramos-Loyo et al., 2016; Steffensen et al., 2008; Weiss et al., 2003) выявили половые различия в задачах с различными требованиями к вниманию. И, наконец, известно, что на протяжении всего развития и в зрелом возрасте женщины в среднем превосходят мужчин в вербальных способностях.

Направленное внимание — это способность удерживать внимание на значимых для задачи стимулах в присутствии отвлекающих

факторов. Предполагается, что направленное внимание представляет собой гибкую мультимодальную систему. Разделение значимой и незначимой информации в ней может происходить на разных этапах переработки. Оно может происходить на раннем этапе, если между значимой и незначимой информацией существуют сенсорные отличия. Если таковых нет, разделение может происходить позднее, но при этом потребовать вовлечения большего количества ресурсов (Olguin et al., 2018). В случае слухового восприятия на ранней стадии переработки звуковые потоки могут быть быстро разделены за счет различия громкости или частоты основного тона. На более позднем этапе – за счет синтаксической и семантической информации (Bronkhorst, 2015).

Один из методов изучения селективного слухового внимания предполагает погружение испытуемого в парадигму дихотического прослушивания. Первым использовал метод дихотического прослушивания в области когнитивных исследований К. Черри более полувека назад (Cherry, 1953; Cherry, Taylor, 1954). Участникам его исследования предлагалось прослушать одновременно два потока слуховых сообщений через наушники и повторить одно сообщение, передаваемое в одно ухо, игнорируя другое сообщение. Он обнаружил, что испытуемые способны успешно следить за целевым сообщением, когда оно определено уникальной отличительной особенностью: местоположением (т.е. когда, например, дано указание “следить за голосом, подаваемым в правое ухо”), тембром голоса (т.е. “следить за голосом женщины и игнорировать голос мужчины”).

Существует ряд моделей или теорий селективного внимания, объясняющих механизм отбора целевой и подавления нецелевой информации. Наиболее состоятельной из них является теория перцептивной нагрузки (Lavie, 2005). Согласно этой теории ресурсы внимания человека, во-первых, ограничены; во-вторых, при обработке любой поступающей сенсорной информации происходит полное их включение в процесс. Следовательно, в условиях, когда основная задача не является чрезмерно сложной, вполне могут оказаться свободными ресурсы внимания для обработки других стимулов (таких как нерелевантный отвлекающий поток в дихотической задаче прослушивания). Лави утверждала, что при таких условиях “низкой нагрузки” может на-

блюдаться поздний отбор целевой информации. Тем не менее, если нагрузка основной задачи увеличивается (например, с увеличением сложности или скорости сообщения), тогда будет выделяться больше ресурсов на ее обработку, и, следовательно, меньше остаточных ресурсов внимания будет доступно для обработки других слуховых раздражителей. В условиях такой “высокой нагрузки” отбор будет происходить на относительно ранней стадии обработки информации (Lavie, 2005).

Степень когнитивной нагрузки возможно регулировать с помощью изменения сложности маскирующего сигнала. В работе Аллен с соавт. (Allen et al., 2011) было показано, что восприятие целевого стимула улучшалось, если маскирующая речь предъявлялась через предварительно обозначенный динамик, то есть тогда, когда слушателю заранее сообщали пространственные параметры маскира. Предварительный опыт общения с человеком также влиял на успешность выделения целевой слуховой информации. Целевой голос легче распознавался испытуемыми, если в качестве маскирующей речи использовался голос их собственного супруга по сравнению с голосами незнакомых им людей того же возраста и пола (Johnsrude et al., 2013). Известно, что эффективность распознавания при прослушивании снижается при наличии схожих речевых характеристик у маскирующего и целевого сигнала. В частности, пол диктора оказывает влияние на сложность маскировки. При равной громкости маскирующей и целевой фраз последняя наиболее понятна в случае их произнесения говорящими разного пола; если же пол дикторов одинаковый, то распознаваемость падает почти на 30%, а если обе фразы произносил один и тот же говорящий, то снижается еще примерно на ту же величину (Brungart et al., 2001). Активация нейронных структур также зависит от сложности маскировки: в случае, если дикторы различны по полу, то наблюдается прирост активации (по сравнению с контрольными условиями) в зоне Вернике (22-е поле Бродмана), а если диктор был один и тот же, то наблюдается дополнительная активация в лобной ассоциативной коре: билатеральные прецентральные извилины, средние лобные извилины, поясные извилины, лобные покрышки (поля Бродмана 6, 9/46, 32, 13/47 соотв.), что свидетельствует о необходимости углубленной семантической, синтакси-

ческой и просодической обработки, а также усиленного избирательного внимания при увеличении сложности восприятия (Brungart et al., 2001; Nakai et al., 2005).

Целью настоящей работы был поиск половых различий паттернов активности головного мозга (по данным фМРТ) при дихотическом прослушивании с различным уровнем перцептивной нагрузки.

МЕТОДИКА

Испытуемые. В эксперименте приняли участие 20 здоровых испытуемых (9 мужчин, 11 женщин) без признаков заболеваний центральной или периферической нервной системы. Средний возраст испытуемых составил 34.25 ± 1.51 года (здесь и далее в качестве разброса значений приведена стандартная ошибка среднего). Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании с регистрацией функциональной МРТ (фМРТ). Исследование было одобрено этическим комитетом ИВНД и НФ РАН.

Оценка слуха, внимания, рабочей памяти, ведущей руки. Перед началом эксперимента все испытуемые прошли нейропсихологическое тестирование для оценки объема кратковременного и долговременного запоминания, а также коэффициента запоминания по методике “Заучивание 10 слов” (Лурия, 1962), функции внимания с помощью буквенных таблиц Шульте (Римский, Римская, 1995). Оценивали среднее время выполнения задачи по 4 таблицам. Определение ведущей руки выполнялось при помощи сенсibilизированного опросника руки у подростков и взрослых (Чуприков, 1985). Для оценки ведущего уха испытуемым предлагали слышать звукозапись, проигрываемую на мобильном телефоне на минимальной громкости. Отмечали, к какому уху испытуемый в первую очередь подносит устройство. Для оценки слуха у испытуемых использовался медицинский камертон.

Стимулы. В качестве стимулов использовали фрагменты аудиозаписи из произведений А. Куприна “Гранатовый браслет” и “Молох”, произносимые 3 дикторами (2 мужчин, 1 женщина). Отрывки текста внутри эксперимента не повторялись. Целевые стимулы были представлены фрагментами, записанными одним и тем же диктором мужского пола. Маскирующими стимулами (дистракторами) были записи отрывков из тех же произведений,

произносимых голосом того же диктора, либо другого диктора мужского пола, либо диктора женского пола. Стимулы предъявлялись с помощью наушников и микрофона (Opto-Active, Ltd., Израиль) с системой активного шумоподавления.

Условия и процедура фМРТ-исследования. В ходе исследования испытуемым необходимо было выполнить задачу направленного внимания в процессе дихотического прослушивания описанных выше фрагментов слитной речи. Для предъявления заданий использовали блочный дизайн эксперимента. В каждом блоке, длительностью 38–45 секунд, в каждое ухо предъявлялся для прослушивания единый по смыслу фрагмент текста. Использовали 4 типа блоков в зависимости от типа дистрактора: (1) идентичный поток в оба канала (S0); (2) диктор другого пола (S1); (3) диктор того же пола (S2); (4) тот же диктор (S3). На рис. 1 представлены спектрограммы предъявленных стимулов (на отрезке 35 секунд). Целевой стимул предъявлялся по каждому каналу с равной вероятностью. В начале каждого блока по предварительной команде “левое” или “правое” испытуемый переводил внимание в нужную сторону и старался воспринимать только указанный канал информации, игнорируя второй. После каждого блока имела место пауза длительностью 20 секунд, во время которой испытуемый повторял 4 последних слова целевого сообщения. Всего в ходе исследования было предъявлено 40 блоков в псевдослучайном порядке. Общая длительность исследования составила 44 минуты. Испытуемые были проинструктированы лежать расслабленно, не двигаться.

Перед фМРТ-сканированием испытуемые прослушали две тестовые звукозаписи. Используя специально разработанный опросник, отмечали понимание смысла и запоминание деталей целевого сообщения, подаваемого в правое (первая звукозапись) и левое (вторая звукозапись) ухо.

По окончании сканирования испытуемые заполняли специально разработанную анкету на понимание смысла целевого стимула (об опроснике не предупреждали заранее, для уменьшения влияния процессов запоминания). В опроснике два вопроса были по тексту канала целевого стимула, еще два — по тексту канала дистрактора, и один — по стимулу нулевой сложности (один канал в обоих наушниках). Отмечалось также, к какому наушнику (левому или правому) было легче

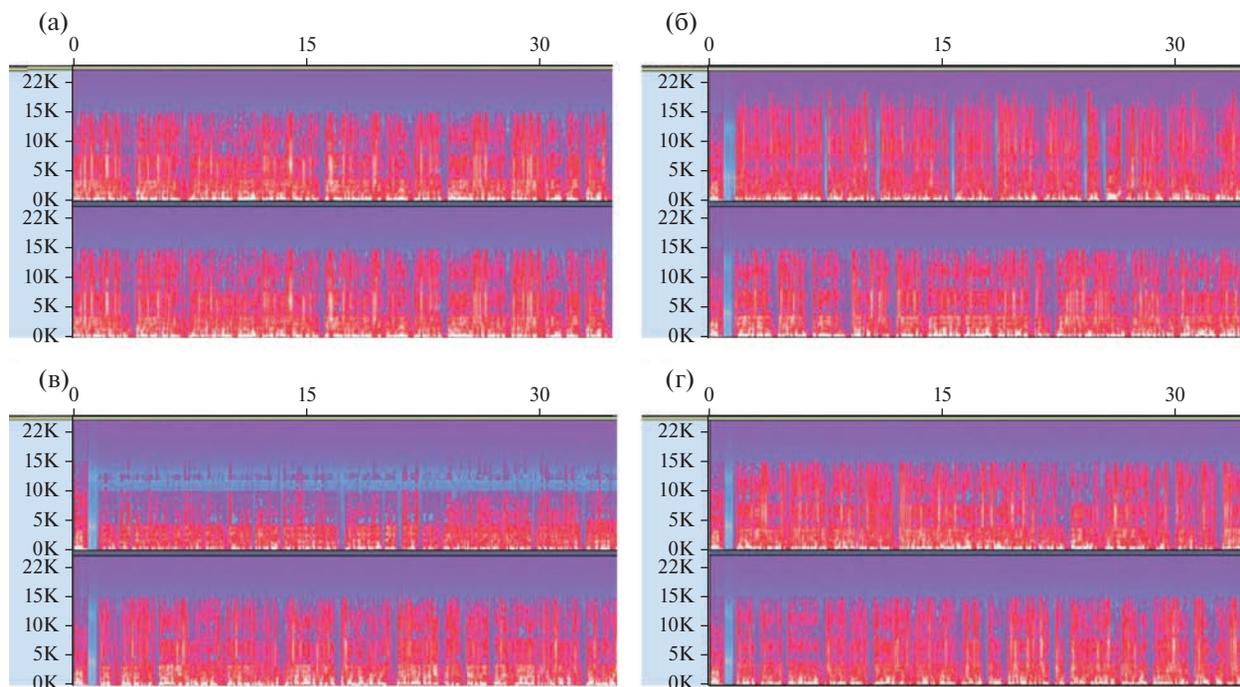


Рис. 1. Пример спектрограмм стимульного материала (на отрезке 35 секунд) различного уровня сложности. На (а) – идентичный поток в оба канала (S0); (б) – маскировка голосом диктора противоположного пола (женский) (S1); (в) – маскировка голосом диктора того же пола (мужской) (S2); (г) – маскировка голосом того же диктора (S3). Ось x – время (с), ось y – частота (кГц).

Fig. 1. Example spectrograms of stimulus material (on a segment of 35 seconds) of different levels of complexity. On (a) – identical flow to both channels (S0); (б) – masking with the voice of the speaker of the opposite sex (female) (S1); (в) – masking with the voice of the speaker of the same sex (male) (S2); (г) – masking with the voice of the same speaker (S3). The x -axis is time (s), the y -axis is frequency (kHz).

прислушиваться и диктора какого пола было легче игнорировать, причем было предложено 4 варианта ответа (кроме основного выбора, были “одинаково легко” и “одинаково сложно”).

Регистрация фМРТ и статистический анализ данных. Функциональные и анатомические изображения были получены на томографе 3.0 T Siemens Verio (Siemens, Ltd., Германия) с двенадцатиканальной головной катушкой. Для сбора функциональных данных использовалась последовательность со следующими характеристиками: TR – 1000 мс, задержка – 0 мс, TE – 35 мс, толщина среза – 3 мм, матрица – 64×64 , размер вокселя в плоскости – 1×1 мм. Исследование включало сбор 1240 измерений (объемов) для каждого испытуемого. Общая продолжительность функционального сканирования составила 21 минуту. Для получения анатомического изображения в сагиттальной плоскости использовалась последовательность T1 MR RAGE (TR – 1900 мс, TE – 3.4 мс, 174 среза, толщина среза – 1 мм, матрица – 256×256 ,

размер вокселя – $1 \times 1 \times 1$ мм. Участников проинструктировали расслабиться и лежать неподвижно.

Данные обрабатывались с помощью пакета статистической обработки SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) на платформе MATLAB (версия 2019b; MathWorks). Процедура предварительной обработки включала выравнивание функциональных изображений (коррекция движения), корегистрацию, сегментацию структурных данных, нормализацию в стандартное стереотаксическое пространство Монреальского неврологического института (MNI) и пространственное сглаживание с помощью гауссова ядра с полной шириной на половине максимума 8 мм. Статистические параметрические карты для фМРТ строились с использованием общей линейной модели (“Welcome.Trust.Centre.For-Neuroimaging:<http://Www.Fil.Ion.Ucl.Ac.Uk/-Spm,>” n.d.).

Для каждого испытуемого мы рассчитали 3 контраста (индивидуальные разностные

карты), соответствующие 3 типам заданий, по сравнению с базовым уровнем активации (недихотическим прослушиванием) (контрасты S1-S0, S2-S0, S3-S0). При этом вклад артефактов движения учитывали путем введения соответствующих параметров (6 параметров) в модель. Далее индивидуальные разностные карты анализировали с применением смешанного дизайна дисперсионного анализа (RM ANOVA 2×3) с учетом фактора межгрупповой вариабельности Пол и фактора внутригрупповой вариабельности Сложность (3 уровня сложности). Post-hoc анализ проводился с помощью попарного t-теста. Множественный регрессионный анализ использовался для выявления взаимосвязи между паттернами активации и эффективностью воспроизведения текста, а также с результатами нейропсихологического тестирования. Результаты представлены с порогом статистической значимости p-value для групповой вероятности ошибки (FWE – family-wise error) < 0.05 на уровне кластера (на уровне вокселя $p < 0.001$). При анализе связи между паттернами активации и данными опросников вводилась поправка на множественные корреляции. Принимались результаты с $p_{FWE} < 0.003$. Анатомические области мозга, включающие активированные кластеры, были определены с помощью атласа Neuromorphometrics, встроенного в SPM12. Области мозга, включающие менее 5% активированных кластеров, не приводятся в таблицах.

При оценке данных нейропсихологических тестов и опросников использовали t-тест для определения межгрупповых различий. Анализ проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA 12 (StatSoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты оценки слуха, внимания, рабочей памяти, ведущей руки. Опрос и инструментальная оценка показали, что все участники исследования не имели нарушений слуха. У 12 испытуемых ведущим было правое ухо, у 6 – левое. У двоих оценить ведущее ухо не представилось возможным. Согласно данным сенсibilизированного опросника руки все испытуемые, принявшие участие в исследовании, были правшами. По данным анализа параметров рабочей памяти и внимания по всей группе установлено, что средний объем кратковременного запоминания соста-

вил 6.5 ± 0.39 слов, объем долговременного запоминания – 8.45 ± 0.35 слов, коэффициент запоминания – 0.83 ± 0.02 , а время выполнения задачи на внимание – 35.98 ± 2.16 с. Показаны значимые межгрупповые различия. У мужчин по сравнению с женщинами отмечены более высокие показатели коэффициента запоминания ($T_{(18)} = 3.1$, $p < 0.01$, 0.89 ± 0.03 – мужчины, 0.78 ± 0.02 – женщины) и времени выполнения задачи на внимание ($T_{(18)} = 2.33$, $p < 0.05$, 40.51 ± 3.19 – мужчины, 31.45 ± 2.24 – женщины). По результатам анкетного опроса на понимание текста различия не были выявлены.

Результаты анализа фМРТ-исследования. В ходе 2-факторного дисперсионного анализа выявлен значимый эффект фактора Пол ($p_{\text{corr}} < 0.05$) и фактора Сложность (рис. 2, табл. 1). Значимый эффект фактора Пол ($F_{(1,34)} > 32.61$, $p_{\text{corr}} < 0.05$) был обнаружен в области височной доли, пре- и постцентральной извилин, затылочной области, а также в области левой лобной доли. Значимый эффект фактора Сложность ($F_{(1,34)} = 27.38$, $p_{\text{corr}} < 0.05$) был обнаружен в правых пре- и постцентральной извилинах.

Статистически значимого взаимодействия факторов обнаружено не было.

На рис. 3 приведены карты, полученные при post-hoc анализе для двух вариантов контраста: “мужчины > женщины” и “женщины > мужчины”. Как видно, зоны значимого контраста “мужчины > женщины” ($T_{(34)} > 5.09$, $p_{\text{corr}} < 0.05$) локализованы в передней инселе, скорлупе, фронтальной покрывчатой области, в затылочной коре, клине и предклинье, надкраевой и ангулярной коре (рис. 3 (а)). Напротив, зоны значимого контраста “женщины > мужчины” ($T_{(34)} > 6.95$, $p_{\text{corr}} < 0.05$) локализованы преимущественно в височных отделах коры, а также в прецентральной извилине (рис. 3 (б)).

Список структур, для которых обнаружены значимые различия, приведен в табл. 1. Представлен состав кластеров, размеры, их полушарная принадлежность, координаты их локального максимума, направленность половых различий и их статистическая достоверность. Как видно на рис. 2, половые различия больше выражены в левом полушарии.

Для фактора Сложность обнаружен значимый эффект в области пре- и постцентральной извилины справа. В ходе дальнейшего анализа было выявлено, что активация структур головного мозга при предъявлении маскировки голосом диктора противоположного

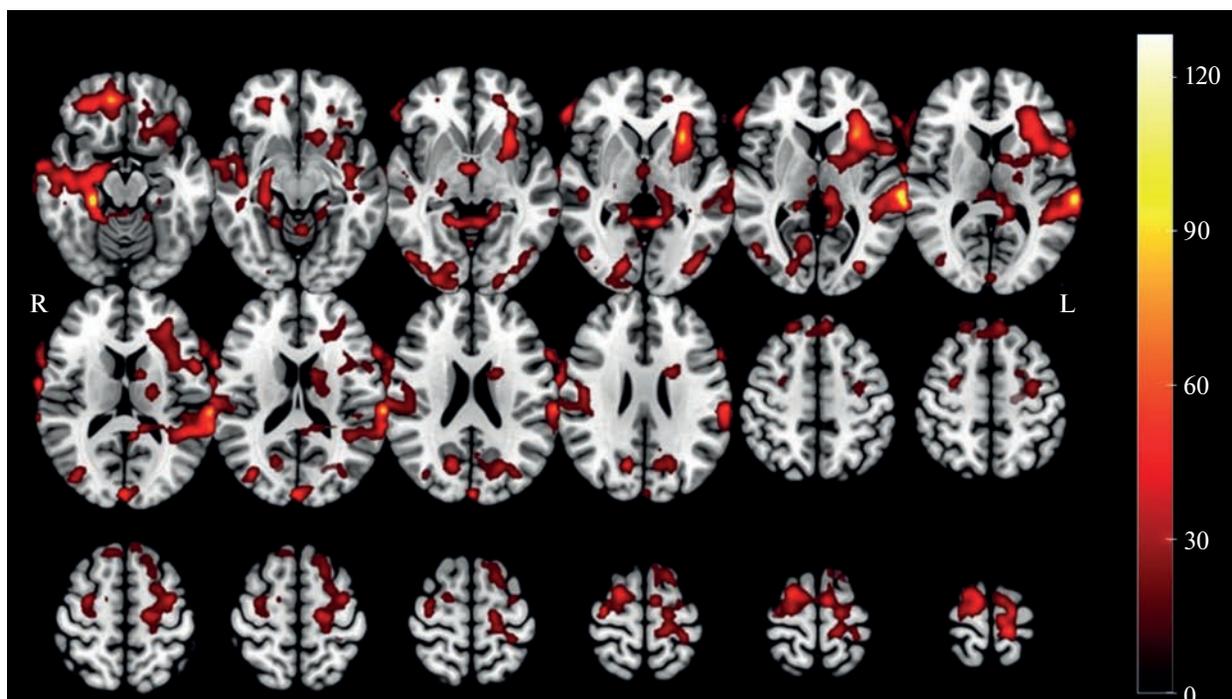


Рис. 2. Результаты дисперсионного анализа (RM ANOVA 2×3) групповых активационных карт с факторами Пол и Сложность. Обозначения: R – правое полушарие, L – левое полушарие.

Fig. 2. Results of analysis of variance (RM ANOVA 2×3) of group activation maps with factors Gender and Complexity. Notes: R – right hemisphere, L – left hemisphere.

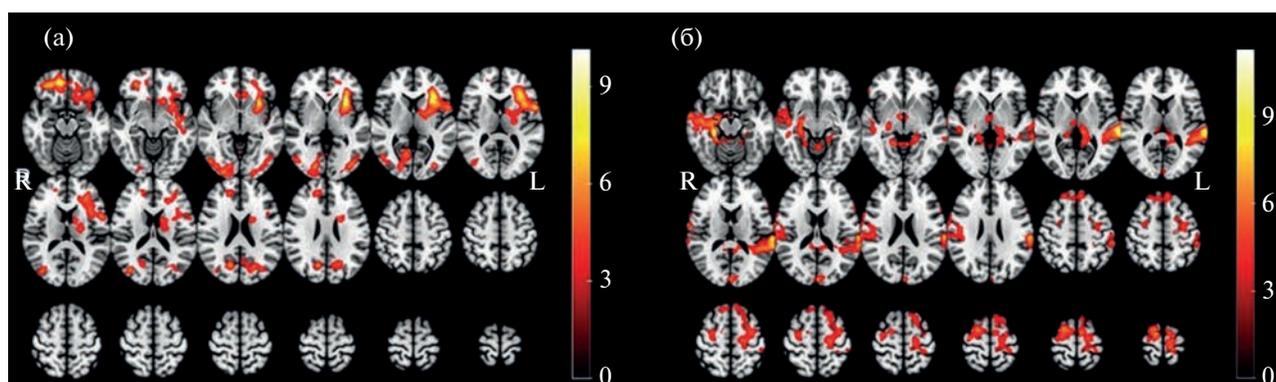


Рис. 3. Результат post-hoc анализа для фактора Пол. На (a) – контраст “мужчины > женщины”, (б) – контраст “женщины > мужчины”. Обозначения: R – правое полушарие, L – левое полушарие.

Fig. 3. Results of the post-hoc analysis for the Gender factor. On (a) – the “male > female” contrast, (б) – the “female > male” contrast. Notes: R – right hemisphere, L – left hemisphere.

пола (самая легкая задача, за исключением недихотического прослушивания) (контраст S1-S0) выше в пре- и постцентральной извилинах и теменной коре относительно активации в ответ на предъявление маскировки тем же диктором (самая сложная задача) (контраст S3-S0) ($T_{(34)} > 4.58$, $p_{\text{corr}} < 0.05$) (табл. 2). Также эта активация оказалась выше по сравнению с активацией на промежуточное по

сложности задание (маскировка диктором того же пола) (контраст S2-S0) в области пре- и постцентральной извилин и средней лобной извилины справа и задних (теменная и затылочная) областей коры справа ($T_{(34)} > 4.12$, $p_{\text{corr}} < 0.05$) (табл. 2).

Сравнение активационных карт на 3 вида задач относительно недихотического прослушивания представлено на рис. 4.

Таблица 1. RM ANOVA активационных карт при дихотическом прослушивании различного уровня сложности
Table 1. RM ANOVA activation maps in dichotic listening at different levels of complexity

Структуры мозга, входящие в состав кластера	Полушарие	Объем кластера (воксели)	Координаты локального максимума			$P_{\text{FWE-corr}}$	$F_{(1,34)}$	Направление эффекта
			x	y	z			
<i>Эффект фактора "Пол"</i>								
Верхняя височная извилина Височная площадка Средняя лобная извилина	ЛП	2050	-66	-28	5	<0.0001	133.80	Ж > М
Прецентральная извилина Прецентральная извилина, средний сегмент	ЛП	828	-9	-25	77	<0.0001	126.61	Ж > М
Островок Скорлупа Лобная покрывка	ЛП	1440	-30	17	-1	<0.0001	104.53	М > Ж
Левый клин Правый клин Левый затылочный полюс	ЛП, ПП	79	3	-94	17	0.03	81.57	Ж > М
Покрышечная часть нижней лобной извилины Прецентральная извилина	ЛП	81	-60	17	29	0.03	48.35	Ж > М
Медиальная затылочная и извилина Верхняя затылочная извилина	ПП	319	36	-76	17	<0.0001	42.41	М > Ж
Клин Предклинье	ПП	112	15	-70	23	0.007	41.61	М > Ж
Нижняя затылочная извилина	ЛП	92	-42	-79	-1	0.02	39.88	М > Ж
Предклинье, Клин, Верхняя затылочная извилина	ЛП	206	-24	-70	23	0.0002	32.61	М > Ж
<i>Эффект фактора "Сложность"</i>								
Прецентральная извилина Постцентральная извилина	ПП	97	48	-7	41	0.01	27.38	(S1-S0) > (S2-S0), (S1-S0) > (S3-S0)
<i>Взаимодействие факторов "Пол" × "Сложность"</i>								
Нет значимого эффекта								

Обозначения: ЛП – левое полушарие, ПП – правое полушарие; М – мужчины, Ж – женщины; S – сложность (1 – маскировка голосом диктора противоположного пола (женский); 2 – маскировка голосом диктора одноименного пола (мужской); 3 – маскировка голосом того же диктора). Объем кластера приведен в вокселях. Координаты локального максимума приведены для MNI-пространства.

ЛП – left hemisphere, ПП – right hemisphere; М – male, Ж – female; S – complexity (1 – masking with the voice of the speaker of the opposite sex (female); 2 – masking with the voice of the speaker of the same sex (male); 3 – masking with the voice of the same speaker). Cluster volume is given in voxels. Coordinates of local maximum are given for MNI-space.

Таблица 2. Т-тест активационных карт на сложность маскировки
Table 2. T-test of activation maps for masking complexity

Структуры мозга, входящие в состав кластера	Полушарие	Объем кластера (воксели)	Координаты локального максимума			$P_{FW\text{Ecorr}}$	$T_{(34)}$ -value
			x	y	z		
<i>Маскировка диктором другого пола > Маскировка тем же диктором</i>							
Прецентральная извилина	ПП	146	48	-7	41	0.05	5.23
Постцентральная извилина							
Верхняя теменная доля	ЛП	90	-24	-67	56	0.03	4.58
Угловая извилина							
<i>Маскировка диктором другого пола > Маскировка диктором того же пола</i>							
Прецентральная извилина	ПП	88	48	-4	44	0.03	5.87
Постцентральная извилина							
Прецентральная извилина	ПП	147	33	-1	41	0.004	5.30
Средняя лобная извилина							
Верхняя теменная доля	ЛП	191	-21	-67	56	0.001	4.49
Верхняя затылочная извилина							
Клин	ЛП	89	-15	-82	20	0.03	4.12

Обозначения: ЛП – левое полушарие, ПП – правое полушарие. Объем кластера приведен в вокселях. Координаты локального максимума приведены для MNI-пространства.

ЛП – left hemisphere, ПП – right hemisphere. Cluster volume is given in voxels. Coordinates of local maximum are given for MNI-space.

Как видно на рисунке, наибольшая по объему активация наблюдалась на задание с маскировкой голосом диктора противоположного пола (женским голосом) (контраст S1-S0). Эта активация наблюдалась с двух сторон в области верхней височной и теменно-височной коры больше справа (на рисунке представлена красным цветом). Активация на задание с маскировкой голосом диктора одноименного пола (контраст S2-S0) наблюдалась в тех же областях, но только справа (на рисунке представлена зеленым цветом). Активация на задание с маскировкой голосом того же диктора (контраст S3-S0), так же как и в первом случае, была двусторонней, хотя значительно меньшей по объему (на рисунке представлена синим). Во всех случаях преобладала правосторонняя активация, включавшая область верхней височной извилины и теменно-височного сочленения.

Анализ связи между паттернами активации и данными опросников (множественная регрессия). Корреляционный анализ активационных карт и данных опросников на предмет понимания текста не выявил статистически значимых взаимодействий.

Групповой анализ связи корковых активаций и данных нейропсихологического тестирования рабочей памяти выявил отрицательную корреляцию между объемом кратковременной рабочей памяти и BOLD-ответом в областях: правой височно-теменной коры [48 -52 11], размер кластера – 57, ($T_{(6)} = 15.64$, $p_{FW\text{Ecorr}} = 0.005$); правой надкраевой извилины [48 -40 35], размер кластера – 90, ($T_{(6)} = 14.09$, $p_{FW\text{Ecorr}} = 0.000$); левой и правой язычной извилины, левой шпорной коры [-3 -64 2], размер кластера – 92, ($T_{(6)} = 13.88$, $p_{FW\text{Ecorr}} = 0.000$); левого клина и предклинья, левой верхней затылочной извилины [-18 -76 23], размер кластера – 63, ($T_{(6)} = 12.69$, $p_{FW\text{Ecorr}} = 0.003$), – для контраста (S1-S0) на задание с маскировкой голосом диктора противоположного пола (женским голосом). Для контраста (S2-S0) на задание с маскировкой голосом диктора одноименного пола подобная связь выявлена в области правого клина и предклинья [12 -70 35], размер кластера – 39, ($T_{(6)} = 14.35$, $p_{FW\text{Ecorr}} = 0.045$). Для объема долговременной памяти была получена положительная корреляция с BOLD-ответом (задание с маскировкой голосом диктора противоположного пола) в области правых пре- и постцентральной извилин [42 -10 53],

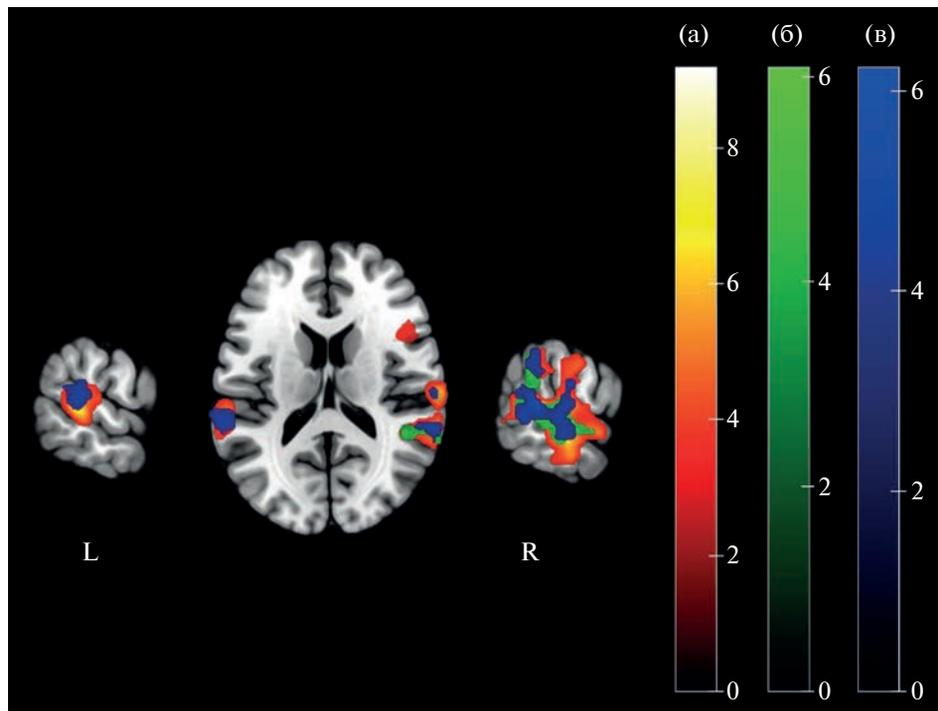


Рис. 4. Сравнение групповых активационных карт на 3 вида заданий: (а) – контраст “маскировка голосом диктора противоположного пола (женский) > недихотическое прослушивание” (S1-S0); (б) – “маскировка голосом диктора одноименного пола (мужской) > недихотическое прослушивание” (S2-S0); (в) – “маскировка голосом того же диктора > недихотическое прослушивание” (S3-S0). Обозначения: R – правое полушарие, L – левое полушарие.

Fig. 4. Comparison of group activation maps for 3 types of tasks: (a) – contrast “masking with the voice of the speaker of the opposite sex (female) > non-dichotic listening” (S1-S0); (б) – “masking with the voice of the speaker of the same sex (male) > non-dichotic listening” (S2-S0); (в) – “masking with the voice of the same speaker > non-dichotic listening” (S3-S0). Notes: R – right hemisphere, L – left hemisphere.

размер кластера – 39, ($T_{(6)} = 10.61$, $p_{\text{FWEcorr}} = 0.030$).

Положительная корреляция времени выполнения задачи на внимание с BOLD-ответом в области правой постцентральной и верхней теменной области [24–34 53], размер кластера – 61, ($T_{(6)} = 11.29$, $p_{\text{FWEcorr}} = 0.003$) наблюдалась для контраста S1-S0. Для контраста S3-S0 аналогичная корреляция выявлена в области правых надкраевой и угловой извилин [57–49 32], размер кластера – 59, ($T_{(6)} = 10.75$, $p_{\text{FWEcorr}} = 0.002$). Для контраста S2-S0 такого взаимодействия выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе проведена оценка половых различий системы слухового селективного внимания мозга человека путем сравнения пространственной локализации зон активации у мужчин и женщин (по данным фМРТ) в ответ на прослушивание слитной

речи с различным уровнем перцептивной нагрузки. Оценивали влияние половых различий, а также сложность задания в зависимости от типа дистрактора (диктор другого пола, диктор того же пола, тот же диктор). В качестве базового уровня активации использовали простое прослушивание аналогичного текста (идентичный поток в оба канала).

Половые различия. Половые различия активационных паттернов при решении задач на селективное слуховое внимание при прослушивании слитной речи наблюдались в широком ряде областей правого и левого больших полушарий головного мозга.

В группе женщин относительно группы мужчин активация преобладала в области левой верхней височной извилины, левых пре- и постцентральной извилины, левой нижней и средней лобной извилины, левом затылочном полюсе и области клина с двух сторон. В группе мужчин относительно женщин преобладала активация в области левого островка, скорлупы

и лобной покрывки, левых и правых затылочных областей, клина и предклинья.

В исследовании (Falkenberg et al., 2011) было показано, что процессы когнитивного контроля в слуховой модальности задействуют две нейрональные сети мозга: лобно-теменную сеть, включающую премоторную область, переднюю поясную кору, нижнее лобное соединение, инсуду и нижнюю теменную долю; сеть, включающую верхнюю височную и постцентральную извилины. Причем первая сеть была задействована в условиях с высокими требованиями к когнитивному контролю и, таким образом, рассматривалась как сеть когнитивного контроля “сверху вниз”. Вторая сеть была задействована в условиях с низкими требованиями к когнитивному контролю.

В нашей работе в группе женщин наибольший объем преобладающей активации наблюдался в височной области. В группе мужчин наибольшая разница по объему активации имела место в островковой, покрывочной и области скорлупы, т.е. в узлах сети “сверху вниз”. В совокупности с данными (Falkenberg et al., 2011) возможно предположить, что в целом экспериментальная задача на дихотическое прослушивание слитной речи для женщин была более легкой, чем для мужчин.

Отдельно стоит отметить, что у женщин выявлен более высокий уровень активации левых пре- и постцентральной извилин (сенсомоторной коры). Эти данные подтверждают немногочисленные свидетельства, что эта область, являясь генератором мю-ритма, и будучи частью дорсального пути, обеспечивает динамическую сенсомоторную когнитивную поддержку (например, внимание и рабочую память) для слухового восприятия (Liu et al., 2017; New et al., 2015; Poeppel, Hickok, 2004) и демонстрирует половой диморфизм в задачах слежения за речевым потоком (Thornton et al., 2019).

Полученные в настоящей работе результаты также свидетельствуют о большей (левосторонней) латерализации процесса у женщин. В литературе имеются сведения о половых различиях при прослушивании слитной речи, в том числе предъявленной дихотически, касающиеся и латерализации (Ruutjens et al., 2007; Voyer, 2011). Например, в работе Кансаку с соавт. (Kansaku et al., 2000) при прослушивании слитной речи была выявлена большая активация верхней и средней височных извилин в группе мужчин, в то время как у женщин наблюдалась

более низкая билатеральная активация данной области. В другой же работе (Kaiser et al., 2007) отмечается большая левосторонняя активация нижней лобной извилины (44-е поле Бродмана) в группе женщин, у мужчин была отмечена распределенная билатеральная активация в области 45-го поля Бродмана.

Сложность задания. Паттерны активации менялись в зависимости от пола маскирующего диктора и, соответственно, сложности задания. Так, при предъявлении маскировки голосом диктора женского пола возрастал уровень метаболической активности в правых пре- и постцентральной извилинах и левой теменной коре относительно задания с маскировкой голосом того же диктора. Также метаболическая активность коры головного мозга при предъявлении маскировки голосом диктора женского пола превосходила такую при предъявлении маскировки голосом диктора одноименного пола в областях правых пре- и постцентральной извилин, правой средней лобной извилины, левой верхней теменной доли, левой верхней затылочной извилины и клина.

Известно, что эффективность распознавания речи снижается при наличии схожих речевых характеристик у маскирующего и целевого сигнала. При равной громкости маскирующей и целевой фразы последняя наиболее понятна в случае их произнесения говорящими разного пола, что сопровождается увеличением уровня метаболической активности в зоне Вернике (Brungart et al., 2001; Nakai et al., 2005). В случае, если диктор и для целевого, и для маскирующего потока один и тот же, наблюдается дополнительная активация в лобной ассоциативной коре: билатеральные прецентральные извилины, средние лобные извилины, поясные извилины, лобные покрывки (поля Бродмана 6, 9/46, 32, 13/47 соотв.), что, по мнению авторов, свидетельствует о необходимости углубленной семантической, синтаксической и просодической обработки, а также усиленного избирательного внимания при увеличении сложности восприятия (Nakai et al., 2005).

В настоящем исследовании вовлечение структур ассоциативной коры наблюдалось в противоположном случае – при предъявлении наиболее простого, согласно представлениям об энергетической маскировке, задания (маскировка женским голосом). Причем наибольшие отличия этой активации наблюдались от активации на задание с маскировкой голосом

диктора того же пола, наименьшие – для активации в ответ на задание с маскировкой голосом того же диктора. То есть возрастание сложности распознавания и соответствующее подключение дополнительных областей высокого уровня обработки информации можно представить следующим образом: задание с маскировкой диктором того же пола → задание с маскировкой тем же диктором → задание с маскировкой диктором противоположного пола (женским голосом).

Выявленную сложность и “ресурсозатратность” задания с маскировкой женским голосом можно объяснить эволюционными причинами. Так, в исследовании с использованием модели “коктейльной вечеринки” (“cocktail party”) было установлено, что младенцы способны эффективнее прислушиваться к женскому голосу, когда в качестве маскировки используется мужской (Newman, Jusczyk, 1996).

Корреляция с нейропсихологическими данными. Корреляционный анализ BOLD-ответа и данных нейропсихологического тестирования выявил связь с объемом кратковременной и долговременной рабочей памяти, а также со временем выполнения задачи на внимание. В первом случае корреляция была отрицательной, в остальных двух – положительной.

Известно, что индивидуальные различия объема рабочей памяти коррелируют с измеримыми различиями в способности человека избирательно фокусировать слуховое внимание на определенном слуховом потоке (Conway et al., 2001). Эти данные, полученные впервые Конвеем с соавт. (2001), в настоящее время подтверждены рядом других исследований (Beaman, 2004; Berti, Schröger, 2003; Dalton et al., 2009; Muller-Gass, Schröger, 2007). Вопрос, почему именно слуховое селективное внимание снижается, когда ресурсы рабочей памяти (по какой-либо причине) ограничены, еще не решен до конца. Есть мнение (De Fockert et al., 2001), что способность участника помнить, что является его текущим заданием, напрямую влияет на эффективность концентрации внимания на определенном потоке (Lavie, De Fockert, 2005).

В настоящем исследовании было установлено, что чем меньше объем кратковременной памяти, тем больше активировались зоны правой височно-теменной коры, правой надкраевой извилины, левой и правой язычной извилины, левой шпорной коры, левого клина и предклинья, левой верхней затылоч-

ной извилины. А больший объем долговременной рабочей памяти был связан с большей активацией в области правых пре- и постцентральной извилин при выполнении задания дихотического прослушивания.

Полученные нами результаты соответствуют данным других нейровизуализационных исследований. Так, например, (Todd et al., 2005) показали, что загрузка буфера рабочей памяти приводит к подавлению нейрональной активности в правой височно-теменной области. Правая височно-теменная область, как известно, составляет основную структуру в вентральной сети внимания (Corbetta, Shulman, 2002). Считается, что эта область играет решающую роль в переориентировании внимания на окружающие события, независимо от того, актуальны они в настоящее время или нет (Berti, Schröger, 2003).

Время выполнения задачи на внимание было прямо связано с увеличенным BOLD-ответом в области правой постцентральной и верхней теменной области и правых надкраевой и угловой извилин. То есть, чем больше времени было затрачено на выполнение задачи на внимание, тем выше активация в правой теменно-височной области при выполнении задания на дихотическое прослушивание слитной речи. Правая теменно-височная область, как уже говорилось выше, играет ключевую роль в задачах избирательного слежения за потоком. Так, точность восстановления речевой огибающей на основе ЭЭГ, полученной для входящего слитного речевого потока, положительно коррелирует с амплитудой устойчивых BOLD-ответов в правом височно-теменном сочленении. Эта область имеет (связанную с задачей избирательного прослушивания) функциональную связь со вторичной слуховой корой и областями лобно-теменной сети внимания, включая внутритеменную борозду и нижнюю лобную извилину (Puschmann et al., 2017).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящей работы были установлены паттерны половых различий активации головного мозга, характерные для нагрузки на систему слухового внимания различной силы, а также выявлена их связь с параметрами кратковременной и долговременной памяти и внимания. Так, у женщин по сравнению с мужчинами преобладала активация в области левой верхней височной извилины,

левых пре- и постцентральной извилин, левой нижней и средней лобной извилин, левом затылочном полюсе и области клина с двух сторон. В то время как у мужчин по сравнению с женщинами преобладала активация в области левого островка, скорлупы и лобной покрышки, левых и правых затылочных областей, клина и предклинья. Показано, что пол диктора оказывает значимое влияние на сложность задания при дихотическом прослушивании слитной речи. Показано, что при маскировке голосом диктора женского пола требуется подключение дополнительных областей высокого уровня обработки информации по сравнению с другими типами маскировки. Относительно задания с маскировкой голосом того же диктора наблюдалось увеличение уровня метаболической активности в правых пре- и постцентральной извилинах и левой теменной коре. А по сравнению с маскировкой голосом диктора одноименного пола – в областях правых пре- и постцентральной извилин, правой средней лобной извилины, левой верхней теменной дольки, левой верхней затылочной извилины и клина.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лурия А.Р. Высшие корковые функции и их нарушение при локальных поражениях мозга. 1962.
- Михайлова Е.С., Майорова Л.А., Герасименко Н.Ю., Кушнир А.Б., Салтыков К.А. Половые различия в рабочей памяти на простые зрительные признаки. Анализ связанных с событием потенциалов в пространстве сенсоров и дипольных источников. Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72 (6): 836–850.
- Римский С., Римская Р. Альманах психологических тестов. 1995.
- Чуприков А.П. Сенситизированный опросник для определения руки для подростков и взрослых. Леворукость, антропометрия и латеральная адаптация. Справочные и аннотированные материалы к I Всесоюзной междисциплинарной школе-семинару “Охрана здоровья леворуких детей”. 1985. 128.
- Allen K., Alais D., Shinn-Cunningham B., Carlile S. Masker location uncertainty reveals evidence for suppression of maskers in two-talker contexts. *J. Acoust. Soc. Am.* 2011. 130 (4): 2043–2053.
- Beaman C.P. The irrelevant sound phenomenon revisited: What role for working memory capacity? *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 2004. 30 (5): 1106–1118.
- Berti S., Schröger E. Working memory controls involuntary attention switching: Evidence from an auditory distraction paradigm. *Eur. J. Neurosci.* 2003. 17 (5): 1119–1122.
- Bosco A., Longoni A.M., Vecchi T. Gender effects in spatial orientation: Cognitive profiles and mental strategies. *Appl. Cogn. Psychol.* 2004. 18 (5): 519–532.
- Bronkhorst A.W. The cocktail-party problem revisited: early processing and selection of multi-talker speech. *Attention, Perception, Psychophys.* 2015. 77 (5): 1465–1487.
- Brungart D.S., Simpson B.D., Ericson M.A., Scott K.R. Informational and energetic masking effects in the perception of multiple simultaneous talkers. *J. Acoust. Soc. Am.* 2001. 110 (5 Pt 1): 2527–2538.
- Cahill L. Fundamental sex difference in human brain architecture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014. 111 (2): 577–578.
- Cherry E.C. Some experiments on the recognition of speech, with one and with two ears. *J. Acoust. Soc. Am.* 1953. 25 (5): 975–979.
- Cherry E.C., Taylor W.K. Some Further experiments upon the recognition of speech, with one and with two ears. *J. Acoust. Soc. Am.* 1954. 26 (4): 554–559.
- Conway A.R.A., Cowan N., Bunting M.F. The cocktail party phenomenon revisited: The importance of working memory capacity. *Psychon. Bull. Rev.* 2001. 8 (2): 331–335.
- Corbetta M., Shulman G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. 3 (3): 201–215.
- Dalton P., Santangelo V., Spence C. The role of working memory in auditory selective attention. *Q. J. Exp. Psychol.* 2009. 62 (11): 2126–2132.
- Evans K.L., Hampson E. Sex differences on prefrontally-dependent cognitive tasks. *Brain Cogn.* 2015. 93: 42–53.
- Falkenberg L.E., Specht K., Westerhausen R. Attention and cognitive control networks assessed in a dichotic listening fMRI study. *Brain Cogn.* 2011. 76 (2): 276–285.
- De Fockert J.W., Rees G., Frith C.D., Lavie N. The role of working memory in visual selective attention. *Science.* 2001. 291 (5509): 1803–1806.
- Gur R.C., Alsop D., Glahn D., Petty R., Swanson C.L., Maldjian J.A., Turetsky B.I., Detre J.A., Gee J., Gur R.E. An fMRI study of sex differences in re-

- gional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang.* 2000. 74 (2): 157–170.
- Gur R.C., Turetsky B.I., Matsui M., Yan M., Bilker W., Hughett P., Gur R.E.* Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: Correlations with cognitive performance. *J. Neurosci.* 1999. 19 (10): 4065–4072.
- Hansen S.* Inhibitory control and empathy-related personality traits: Sex-linked associations. *Brain Cogn.* 2011. 76 (3): 364–368.
- Hyde J.S.* Sex and cognition: Gender and cognitive functions. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2016. 38: 53–56.
- Ingalhalikar M., Smith A., Parker D., Satterthwaite T.D., Elliott M.A., Ruparel K., Hakonarson H., Gur R.E., Gur R.C., Verma R.* Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014. 111 (2): 823–828.
- Johnsrude I.S., Mackey A., Hakyemez H., Alexander E., Trang H.P., Carlyon R.P.* Swinging at a cocktail party: voice familiarity aids speech perception in the presence of a competing voice. *Psychol. Sci.* 2013. 24 (10): 1995–2004.
- Kaiser A., Kuenzli E., Zappatore D., Nitsch C.* On females' lateral and males' bilateral activation during language production: a fMRI study. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 2007. 63 (2): 192–198.
- Kansaku K., Yamaura A., Kitazawa S.* Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cereb. Cortex.* 2000. 10 (9): 866–872.
- Lavie N.* Distracted and confused?: selective attention under load. *Trends Cogn. Sci.* 2005. 9 (2): 75–82.
- Lavie N., De Fockert J.* The role of working memory in attentional capture. *Psychon. Bull. Rev.* 2005. 12 (4): 669–674.
- Liu X., Li J., Gao J., Zhou Z., Meng F., Pan G., Luo B.* Association of medial prefrontal cortex connectivity with consciousness level and its outcome in patients with acquired brain injury. *J. Clin. Neurosci.* 2017. 42: 160–166.
- Muller-Gass A., Schröger E.* Perceptual and cognitive task difficulty has differential effects on auditory distraction. *Brain Res.* 2007. 1136 (1): 169–177.
- Nakai T., Kato C., Matsuo K.* An FMRI study to investigate auditory attention: a model of the cocktail party phenomenon. *Magn. Reson. Med. Sci. MRMS an Off. J. Japan Soc. Magn. Reson. Med.* 2005. 4 (2): 75–82.
- Neuhaus A.H., Opgen-Rhein C., Urbanek C., Gross M., Hahn E., Ta T.M.T., Koehler S., Dettling M.* Spatio-temporal mapping of sex differences during attentional processing. *Hum. Brain Mapp.* 2009. 30 (9): 2997–3008.
- New A.B., Robin D.A., Parkinson A.L., Eickhoff C.R., Reetz K., Hoffstaedter F., Mathys C., Sudmeyer M., Grefkes C., Larson C.R., Ramig L.O., Fox P.T., Eickhoff S.B.* The intrinsic resting state voice network in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* 2015. 36 (5): 1951–1962.
- Newman R.S., Jusczyk P.W.* The cocktail party effect in infants. *Percept. Psychophys.* 1996. 58 (8): 1145–1156.
- Olguin A., Bekinschtein T.A., Bozic M.* Neural Encoding of Attended Continuous Speech under Different Types of Interference. *J. Cogn. Neurosci.* 2018. 30 (11): 1606–1619.
- Poeppl D., Hickok G.* Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition.* 2004. 92 (1–2): 1–12.
- Puschmann S., Steinkamp S., Gillich I., Mirkovic B., Debener S., Thiel C.M.* The right temporoparietal junction supports speech tracking during selective listening: Evidence from concurrent EEG-fMRI. *J. Neurosci.* 2017. 37 (47): 11505–11516.
- Ramos-Loyo J., Angulo-Chavira A., Llamas-Alonso L.A., González-Garrido A.A.* Sex differences in emotional contexts modulation on response inhibition. *Neuropsychologia.* 2016. 91: 290–298.
- Ruytjens L., Georgiadis J.R., Holstege G., Wit H.P., Albers F.W.J., Willemsen A.T.M.* Functional sex differences in human primary auditory cortex. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2007. 34 (12): 2073–2081.
- Steffensen S.C., Ohran A.J., Shipp D.N., Hales K., Stobbs S.H., Fleming D.E.* Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision Res.* 2008. 48 (7): 917–925.
- Thornton D., Harkrider A.W., Jenson D.E., Saltuklaroglu T.* Sex differences in early sensorimotor processing for speech discrimination. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1).
- Todd J.J., Fougny D., Marois R.* Visual short-term memory load suppresses temporo-parietal junction activity and induces inattention blindness. *Psychol. Sci.* 2005. 16 (12): 965–972.
- Voyer D.* Sex differences in dichotic listening. *Brain Cogn.* 2011. 76 (2): 245–255.
- Voyer D., Voyer S.D., Saint-Aubin J.* Sex differences in visual-spatial working memory: A meta-analysis. *Psychon. Bull. Rev.* 2017. 24 (2): 307–334.
- Weiss E.M., Kemmler G., Deisenhammer E.A., Fleischhacker W.W., Delazer M.* Sex differences in cognitive functions. *Pers. Individ. Dif.* 2003. 35 (4): 863–875.

SEX DIFFERENCES IN SELECTIVE AUDITORY ATTENTION DURING DICHOTIC LISTENING WITH DIFFERENT LEVELS OF COMPLEXITY: AN FMRI STUDY

L. A. Mayorova^{a, b, #} and A. B. Kushnir^a

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

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

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

A group of 20 healthy subjects (11 males and 9 females) performed a selective auditory attention task in a dichotic listening paradigm with different levels of perceptual load. Analysis of brain activation patterns measured with fMRI during selective listening to fusion speech with distractors of varying strengths revealed statistically significant sex differences in the topography of cortical activity. “Female > male” effects dominated in the left superior temporal gyrus and the left pre and post-central gyrus; while the most pronounced “male > female” effects were found in the left islet, shell and frontal lobule. Statistically significant effects were also obtained by comparing activation patterns according to the level of task complexity: It was shown that masking with a female speaker’s voice caused greater activation of additional high-level information processing areas. The findings indicate the presence of sexual dimorphism in the organization of the selective auditory attention system.

Keywords: selective auditory attention, speech perception, dichotic listening, functional MRI (fMRI)

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

УДК 612.842.2

**ПУПИЛЛОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ И КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА**

© 2023 г. М. А. Кутлубаев¹ *, Д. Р. Шагиева¹,
Г. И. Каримова¹, А. И. Измалкова², А. В. Мячиков^{2, 3}

¹Кафедра неврологии Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, Россия

²Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет
Высшая школа экономики, Москва, Россия

³Нортумбрийский университет, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания

*e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Поступила в редакцию 24.04.2023 г.

После доработки 15.05.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Пупиллометрия — метод, позволяющий провести количественную оценку диаметра зрачка. Регуляция величины зрачка осуществляется структурами вегетативной нервной системы (ядра глазодвигательного нерва, цилиоспинальный центр) и связана со степенью освещенности. Однако вышележащие структуры головного мозга, в частности кора, через голубое пятно, претектальные оливарные ядра, верхние холмики четверохолмия оказывают модулирующее влияние на зрачковые реакции, не связанное с освещением. В связи с этим исходный диаметр зрачка и его изменения, связанные с выполнением определенных заданий, могут быть использованы для объективной оценки психоэмоционального состояния и когнитивных функций человека. Имеются данные об изменениях зрачковых реакций при расстройствах аутистического спектра, депрессии, а также при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других органических заболеваниях головного мозга. Необходимы дальнейшие исследования методики пупиллометрии для определения новых областей ее применения.

Ключевые слова: зрачок, пупиллометрия, видеоокулография, фотореакция, психоэмоциональные расстройства, когнитивные функции

DOI: 10.31857/S0044467723050064, EDN: LKIMBA

В данной обзорной статье будут рассмотрены физиологические основы регуляции диаметра зрачка, роль стволовых и корковых структур в данном процессе, а также возможности пупиллометрии в объективной оценке психоэмоционального состояния и когнитивных функций человека, и особенности изменений зрачковых реакций при некоторых заболеваниях головного мозга. В работе представлена попытка всестороннего рассмотрения проблемы регуляции зрачковых реакций, от биологических механизмов до использования в клинической практике. Приведенная информация будет полезна как физиологам, так и специалистам клинического профиля.

Зрачок — это круглое отверстие в центре радужки, через которое в глаз проникают све-

товые лучи. Диаметр зрачка изменяется в зависимости от степени освещенности, при аккомодации, в рамках ориентировочного рефлекса, а также при возбуждении и умственном напряжении. В связи с этим оценка диаметра зрачка может использоваться для исследования функционального состояния головного мозга (Joshi, Gold, 2020; Ferencová et al., 2021).

Пупиллометрия — метод, который позволяет провести количественную оценку диаметра зрачка. Первым методом оценки диаметра зрачка был визуальный. Использовались различные пупиллоскопы, которые представляли собой шаблоны или шкалы, которые подносили к глазу и сопоставляли диаметр зрачка с метками на устройстве. По мере развития научно-технического прогресса для пупилло-

метрии стали использоваться видеокамеры, что позволило оценивать диаметр зрачка в динамике. В настоящее время широко используется технология ближнего инфракрасного диапазона вместе с камерой высокого разрешения (Барабанчиков, 2011). Пупиллометрия позволяет провести объективную оценку состояния центральной нервной системы (ЦНС) человека неинвазивным путем (Mathôt, 2018; Ошоров и др., 2021) и широко используется в психологии, социологии, педагогике и медицине (Пучкова и др. 2017; Десятко и др., 2021; Горюшко, Самочадин 2021; Саховская и др. 2022; Походай и др. 2022).

Основные механизмы зрачковых реакций

Регуляция зрачковых реакций осуществляется рефлекторно вегетативной нервной системой (ВНС). Изменение диаметра зрачка обеспечивается сокращением мышц, расширяющих (дилататор) и суживающих (сфинктер) зрачок. Сфинктер зрачка иннервируется парасимпатическими, а дилататор — симпатическими нервами. Сбалансированная деятельность симпатического и парасимпатического отделов ВНС обеспечивает реакцию зрачка на свет — фотореакцию (Mathôt, 2018).

Фотореакция зрачка включает в себя не только сужение зрачка вследствие активации парасимпатического отдела ВНС (прямой путь), но и его расширение. Свет повышает уровень бодрствования и активирует супрахиазмальное и дорсолатеральное ядра гипоталамуса, которые в свою очередь оказывают активирующее влияние на голубое пятно и, как следствие, симпатическую нервную систему (непрямой путь) (Mathôt, 2018).

Динамическая оценка реакции зрачка на свет исследуется с помощью пупиллографии (динамической пупиллометрии). Оцениваются исходный диаметр зрачка, латентный период сужения, амплитуда сужения, время сужения, скорость сужения, латентный период расширения, время расширения, скорость расширения и общее время реакции. Результаты пупиллографии отражаются графически, в виде кривой зависимости диаметра зрачка от времени с момента подачи светового импульса (Куцал и др., 2018).

Дополнительный механизм регуляции диаметра зрачка в зависимости от освещенности включает в себя снижение активности симпатической нервной системы при повышении степени освещенности, приводящее к

расслаблению мышцы, расширяющей зрачок, и сужению последнего. Понижение степени освещенности приводит к снижению активности парасимпатической нервной системы и релаксации сфинктера зрачка и, соответственно, его расширению (Joshi, Gold, 2020).

Изменение диаметра зрачка происходит не только под влиянием света (Gusso et al., 2021). Расширение зрачка наблюдается в рамках ориентировочного рефлекса, при различных видах стимуляции (тактильной, зрительной, звуковой), а также в ответ на эмоциональные стимулы или когнитивные нагрузки. Последние варианты иногда обозначают как психосенсорная реакция (Gusso et al., 2021; Ferencová et al., 2021).

Модулирующее влияние на активность ядра Эдингера–Вестфалия оказывают также нейроны промежуточного слоя верхних холмиков четверохолмия, к которым стекаются различные виды информации (моторная, соматосенсорная, когнитивная, но не зрительная) от коры головного мозга (Wang, Munoz, 2015). Верхние холмики четверохолмия тесно связаны с лобной и лобно-теменной областями коры (Peinkhofer et al., 2019). Связь между верхними холмиками четверохолмия и структурами ВНС, вероятно, осуществляется посредством нескольких путей. Было показано, что единичные спайки в области верхних холмиков четверохолмия коррелируют с расширением зрачка, в то время как более продолжительная биоэлектрическая активность в данной области связана с сужением зрачка (Joshi, Li, 2016). В различных условиях активация верхних холмиков четверохолмия приводит либо к расширению (как, например, при ориентировочном рефлексе), либо к сужению зрачка (Wang et al., 2014).

Изменения диаметра зрачка при эмоциональном возбуждении и когнитивной нагрузке связаны с влиянием вышележащих структур головного мозга на вегетативные ядра (Mäki-Marttunen, 2021). Этот механизм реализуется через изменение активности голубого пятна и лежит в основе психосенсорной реакции (Szabadi, 2013). Основные структуры головного мозга, участвующие в процессе регуляции диаметра зрачка, представлены на рисунке.

Таким образом, диаметр зрачка регулируется ВНС и меняется в зависимости от освещенности. Он также может изменяться под влиянием эмоциональных стимулов и когни-



Рис. 1. Нервная регуляция диаметра зрачка.
Fig. 1. Neural regulation of the pupil diameter.

тивных нагрузок. В последнем случае важная роль принадлежит верхним холмикам четверохолмия и голубому пятну, которые модулируют активность ядер ВНС.

Роль голубого пятна и корковых структур в регуляции диаметра зрачка

Голубое пятно представляет собой скопление норадренергических нейронов в области моста, тесно связанных с другими участками мозга и отвечающих за регуляцию поведения человека в зависимости от конкретной ситуации (Benarroch, 2023). Функции голубого пятна в регуляции поведения объясняет теория адаптивного усиления (adaptive gain theory). Согласно этой теории, поведение человека и животных можно условно подразделить на эксплуатацию и эксплорацию. В первом случае человек сосредоточен на одном занятии, от которого получает определенное подкрепление (например, ест и насыщается), при этом голубое пятно функционирует в фазическом режиме, норадреналин при этом выбрасывается всплесками и диаметр зрачка

остается относительно небольшим. Во втором случае человек изучает окружающую среду в поисках источника лучшего подкрепления, при этом легко отвлекается, переключаясь на другие виды деятельности. Голубое пятно в данном случае функционирует в тоническом режиме, постоянно выделяя норадреналин и поддерживая зрачок в расширенном состоянии (Aston-Jones, Cohen, 2005). Эти два вида поведения чередуются, по мере удовлетворения одной потребности человек отвлекается на поиски другого вида активности с более привлекательным результатом (подкреплением). Данная теория убедительно объясняет различия в диаметре зрачка в различных состояниях человека с точки зрения активности голубого пятна (Joshi et al., 2015).

Наряду со стволовыми структурами, в регуляции диаметра зрачка важная роль принадлежит коре головного мозга. В частности, голубое пятно имеет тесные связи с корой островка, передней и задней поясной извилиной, а также префронтальной корой (Peinkhofer et al., 2019). Все эти структуры,

вместе с центральными ядрами амигдалы, паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, околосредостной серым веществом, а также вентромедиальными и вентролатеральными ядрами продолговатого мозга, составляют центральную автономную (вегетативную) сеть, которая играет ключевую роль в регуляции деятельности ВНС (Quadt et al., 2022). Если некоторые структуры участвуют в регуляции исключительно симпатического (префронтальная кора, левая задняя область островковой коры, передняя и средняя часть поясной извилины и др.) или парасимпатического (определенные области поясной извилины, гиппокамп, дорсальная часть островка и др.) отделов ВНС, то некоторые структуры влияют на оба отдела (левая амигдала, правая нижняя теменная доля) (Weissner et al., 2013). Центральная автономная сеть тесно связана с церебральными структурами, отвечающими за такие явления, как бдительность, поддержание внимания, формирование эмоционального возбуждения (Sklerov et al., 2019). При их активации происходит стимуляция голубого пятна и, как следствие, повышается активность симпатической и снижается активность парасимпатической нервной системы, происходит расширение зрачка. Иными словами, расширение зрачка происходит за счет активации симпатической нервной системы при эмоциональном возбуждении и когнитивной нагрузке и является отражением уровня активности вышележащих отделов головного мозга (DiNuzzo et al., 2019). Исследование с использованием функционального МРТ показало, что расширение зрачка связано с повышением активности в области таламуса и лобно-теменной коры, которые входят в нейронную сеть определения значимости событий (Schneider et al., 2016).

Экспериментальные работы показали, что лобное глазодвигательное поле и латеральная интрапариетальная область, связанные с пространственным вниманием и саккадическими движениями глаз в ответ на визуальные стимулы, могут модулировать фотореакцию зрачка, влияя на структуры ВНС, в частности ядро Эдингера–Вестфала, через претектальные оливарные ядра (Henderson, 2014). Например, взгляд на картинку, изображающую солнце, вызывает сужение зрачка относительно исходного диаметра, чего не наблюдается при взгляде на картинку без четкого изображения солнца при аналогичном освещении. Более того,

сужение зрачка наблюдается при воображении чего-то яркого (солнечного неба) или даже при чтении слова “лампа” (Sperandio et al., 2018). Микростимуляция префронтальной коры (глазодвигательного поля) приводит к изменению параметров фотореакции зрачков (Ebitz, Moore, 2017).

Таким образом, имеющиеся данные указывают на важную роль различных отделов коры головного мозга и ее связей в регуляции зрачковых реакций. Они реализуют свои эффекты на величину зрачка через центральную автономную сеть и голубое пятно. По изменениям диаметра зрачка можно судить не только о тоне ВНС, но и о состоянии вышележащих отделов головного мозга.

Пупиллометрическая оценка психоэмоционального состояния человека

Для изучения психоэмоционального состояния человека оценивают исходный диаметр зрачка, выраженность его спонтанных колебаний, а также зрачковые реакции, вызванные заданием. Исходный диаметр зрачка — это показатель величины зрачка, когда пациент смотрит на чистый экран, не выполняя каких-либо заданий. Показатели исходного диаметра зрачка связаны с функциональной активностью норадренергической системы мозга и функциональной организацией деятельности мозга в состоянии покоя. Большой исходный диаметр зрачка указывает на более эффективные функциональные связи в головном мозге и оптимальный режим функционирования голубого пятна (Ferencová et al., 2021).

На практике диаметр зрачка в покое отражает состояние регуляторных функций: подвижного интеллекта, рабочей памяти и избирательного внимания (Aminihajbashi et al., 2019). Однако некоторые крупные исследования не подтвердили этих данных (Robinson et al., 2022). Это может быть связано с дизайном экспериментов. В частности, цвет экрана, на который смотрит испытуемый во время эксперимента, а также освещенность помещения и целый ряд других факторов оказывают влияние на диаметр зрачка. В связи с этим рекомендуется при проведении пупиллометрии включать в исследование людей разного возраста и использовать несколько тестов для оценки когнитивных функций. Объем выборки должен быть достаточным для достижения межсубъектной вариабельно-

сти по диаметру зрачков и другим показателям, также необходимо подробно описывать условия освещенности помещения в целом и монитора в частности, метод оценки освещенности. При планировании пупиллометрических исследований надо учитывать потребление испытуемым кофе, психоактивных средств, степени эмоционального возбуждения на момент проведения эксперимента, длительность сна накануне ночью, возраст и другие факторы, которые могут повлиять на тонус ВНС (Tsukahara, Engle, 2021).

В покое диаметр зрачка претерпевает спонтанные изменения, которые называют беспокойством зрачка или гиппусом (зрачковым атетозом). Они связаны с колебаниями активности голубого пятна и отражают уровень бодрствования человека. Спонтанные колебания диаметра зрачка наиболее выражены в состоянии утомления, при отсутствии какого-либо занятия (Mathôt, 2018; Marzouki et al., 2017). Гиппус связан с активностью парасимпатического отдела ВНС, так как, по экспериментальным данным, введение в конъюнктивальный мешок холинолитика (блокатора активности парасимпатического отдела) тропикамида снижало частоту гиппуса, а введение фенилэфрина, повышающего активность симпатического отдела ВНС, на частоту гиппуса не влияло (Turnbull et al., 2017).

Сравнительный анализ пупиллометрических показателей в покое у взрослых и детей показал, что у последних была достоверно выше медиана диаметра зрачка, а также частота колебаний его диаметра (гиппуса). Эти данные, наряду с показателями электродермальной активности кожи и вариабельности ритма сердца, указывали на более высокий тонус ВНС у детей, связанный с активным процессом развития организма (Bufo et al., 2022).

Выраженность спонтанных колебаний диаметра зрачка повышается по мере появления чувства усталости у человека и, вероятно, связано с колебаниями уровня активности головного мозга. Наиболее выражен гиппус при отсутствии какого-либо занятия, а выполнение задания (например, счет в уме) приводит к исчезновению колебаний (Vouma, Baghuis, 1971).

В целом, узкий зрачок соответствует низкой активности головного мозга и коррелирует с низкой глазодвигательной активностью. В таких ситуациях человек обычно непроизвольно смотрит на объекты, привлекающие

его внимание (яркий свет, например). Расширение зрачка напротив, связано с повышенной церебральной активностью, при этом человек проявляет произвольную зрительную активность, смотрит на предметы, которые связаны с каким-либо заданием, например, поиском чего-то конкретного (Marzouki et al., 2017).

Зрачковые реакции, вызванные заданием, оценивают по изменению диаметра зрачка при выполнении какого-либо задания относительно его исходного диаметра. Эмоциональные стимулы, как правило, вызывают расширение зрачка вследствие активации симпатического или торможения парасимпатического отделов ВНС (De Zorzi et al., 2021). Степень расширения зрачка коррелирует с другими показателями активности симпатической нервной системы, например, с выраженностью электродермальной активности (Bradley et al., 2017). С другой стороны, расширение зрачка при когнитивных нагрузках может быть связано со снижением активности парасимпатического ядра Эдингера-Вестфалия в результате тормозного влияния коры (Steinhauser et al., 2016). Это подтверждается тем, что более значимое расширение зрачка в ответ на когнитивную нагрузку происходит при свете, чем в темноте, а предварительное введение атропиноподобных соединений предотвращает развитие такой реакции (Steinhauser et al., 2016). Эмоциональные факторы могут изменять выраженность фотореакции зрачков. Например, было показано, что взгляд на экран с эмоционально возбуждающими картинками вызывал менее выраженное сужение зрачка, чем взгляд на эмоционально нейтральные картинки, при том, что степень освещенности экрана не отличалась (Henderson et al., 2014). Изучая зрачковые реакции в ответ на эмоциональные стимулы, можно судить о степени активации нервной системы в ответ на стимул, а также о его валентности (субъективной привлекательности или непривлекательности) (Strauch et al., 2022).

Пупиллометрия, наряду с другими показателями деятельности ВНС, может быть использована для детекции лжи. Психоэмоциональный стресс, сопровождающий произнесение ложной информации, приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы и увеличению диаметра зрачка, а также уменьшению амплитуды колебаний его диаметра (Романова и др., 2008).

Таким образом, о психоэмоциональном состоянии пациента можно судить по исходному диаметру зрачка, его колебаниям в покое, а также по его изменению в ответ на различные стимулы. Эмоциональные факторы приводят к расширению зрачка. По его степени можно судить об особенностях реакции головного мозга на конкретный стимул.

Пупиллометрия в когнитивных исследованиях

В когнитивных исследованиях видеоокулография используется в комплексе с традиционными методиками для получения данных о природе когнитивных процессов при решении различных задач. Исследование зрачковых реакций проводится при выполнении задач на рабочую память (Miller et al., 2019), различные виды внимания (Strauch et al., 2022), при выполнении ментальной арифметики (Sulutvedt et al., 2018), в анализе затруднений при распознавании речи (Engen, McLaughlin, 2018).

Пупиллометрия используется в исследованиях в области когнитивного контроля – одной из систем внимания, ответственной за селекцию информации, координацию и исполнение актуальных процессов и подавление неактуальных (Posner et al., 2004). Для оценки функций когнитивного контроля используются, в частности, методики Струпа, фланговая задача (подавление), n-back (обновление), а также задачи на переключение (Величковский, 2009). Для задачи Струпа, в которой испытуемым предлагается назвать цвет стимула, который может быть конгруэнтным или неконгруэнтным написанному слову, было продемонстрировано увеличение диаметра зрачка для неконгруэнтных проб, что может свидетельствовать о большем задействовании ресурсов когнитивного контроля, по сравнению с пробами, где слово и цвет совпадают (Rondeel et al., 2015; Laeng et al., 2011). Сходные данные были получены в тесте “n-назад” (задача непрерывного выполнения, которая заключается в том, что испытуемому непрерывно демонстрируются различные образы и он должен определить, видел ли он их n позиций назад): при увеличении объема ресурсов когнитивного контроля, задействованных в выполнении задачи, объем зрачка увеличивался (Yeung et al., 2021). Пупиллометрическое исследование когнитивных процессов при выполнении поведенческих задач представляется особенно ценным в том случае, если стандартные методики оценки

когнитивных функций не могут быть применены из-за отсутствия вербальных реакций испытуемых (например, в детском возрасте и у частично или полностью обездвиженных пациентов) (Richardson et al., 2007).

Динамическая оценка показателя диаметра зрачка также используется в исследованиях когнитивной нагрузки, понимаемой как меры усилия, которую человек прикладывает для решения одной или нескольких задач, требующих умственного напряжения (McKendrick, Harwood, 2019). В настоящее время выделяют 3 вида когнитивных нагрузок: внутреннюю нагрузку (intrinsic load); внешнюю нагрузку (extraneous load) и соответствующую нагрузку (germane load) (Sweller, 2010). Внутренняя нагрузка отражает сложность самого задания и связана с когнитивными способностями человека. Внешняя нагрузка связана с формой подачи материала, его аудиовизуальными характеристиками, а соответствующая нагрузка – со способностью человека понять материал (Sweller, 1988).

Когнитивная нагрузка является субъективной характеристикой усилия, которое затрачивает человек для решения каких-либо когнитивных задач, однако для ее объективизации могут использоваться такие параметры, как *производительность*, которая отражает способность человека решать поставленные задачи, *субъективные показатели*, которые отражают впечатление человека от той нагрузки, которую пациент испытывал при выполнении задания, и *физиологические*, которые связаны с оценкой реакции человека, регистрируемой в процессе выполнения задания (Wierwille, Eggemeier, 1993). При этом динамика физиологических и поведенческих показателей при когнитивной нагрузке может отличаться: так, в исследовании влияния нагрузки на вербальную рабочую память в задаче зрительного поиска диаметр зрачка увеличивался, при этом точность воспроизведения в условиях нагрузки возрастала (Величковский, Измакова, 2015). Когнитивные нагрузки, как и эмоциональные факторы, вызывают расширение зрачка, за счет либо активации симпатического, либо торможения парасимпатического отдела ВНС. Степень расширения зрачка отражает степень вовлечения церебральных ресурсов для обработки информации. Предполагается, что степень расширения зрачка увеличивается до момента истощения ресурсов и затем начинает снижаться (Mahtot, 2018). Степень расширения зрачка

является недостаточно надежным маркером когнитивной нагрузки, так как она зависит от освещенности помещения, где проводится эксперимент, и развивается относительно медленно. Последнее особенно актуально при выполнении быстро меняющихся или наслаивающихся друг на друга заданий. В связи с этим был предложен более чувствительный пупиллометрический маркер — *индекс когнитивной активности (ИКА)*. Он вычисляется по числу быстрых расширений зрачка за определенный период времени относительно среднего диаметра зрачка и позволяет отделить расширение зрачка в результате влияния света от расширения зрачка в результате когнитивной нагрузки. Вычисляется ИКА с использованием вейвлета Добеши (Vogel et al., 2018). Метаанализ результатов 14 исследований ($n = 751$ участник) показал, что показатель ИКА достоверно отражает степень когнитивной нагрузки, однако он также подвержен влиянию света, в связи с чем диагностическая ценность данного параметра требует дополнительного изучения (Czerniak et al., 2021). Пупиллометрия также может использоваться для оценки состояния человека во время обучения двигательным навыкам, а также для количественной оценки данного процесса (White, French, 2021; Yokoi, Weiler, 2022).

Точность оценки когнитивной нагрузки по величине диаметра зрачка колебалась от 57% до 98% в различных работах. В тех исследованиях, которые подразделяли людей на основе пупиллометрических данных на две группы — испытывающих высокие и низкие когнитивные нагрузки при выполнении заданий, — были получены высокие показатели точности метода. В работах, которые пытались выделить три группы людей — испытывающих высокие, средние и низкие когнитивные нагрузки, — точность метода снизилась до 43,8% (Skaramagkas et al., 2021). Однако включение в анализ данных электрокардиографии позволило увеличить точность до 92% (Wanyan et al., 2014).

Одной из проблем когнитивной пупиллометрии является то, что реакция зрачка может также изменяться в зависимости от неэкспериментальных факторов. Например, в течение 30-минутного эксперимента амплитуда ответов зрачков будет постепенно уменьшаться, даже если требования задания остаются постоянными (Brown et al., 2020). Предполагается, что этот эффект связан с привыканием к задаче или стимулам, однако в некоторых работах его связывают с утомле-

нием (Morad et al., 2000). Также стоит отметить, что данные пупиллометрии у пожилых людей и людей среднего возраста свидетельствуют о существенно меньших различиях в диаметре зрачка при большей и меньшей когнитивной нагрузке в старшем возрасте, по сравнению с молодыми людьми (Van Geven et al., 2004).

Таким образом, анализ зрачковых реакций позволяет получить информацию о когнитивных процессах при решении различных задач. Степень расширения зрачка соответствует степени усилия, которое пациент прикладывает для решения задачи. Одним из наиболее точных пупиллометрических маркеров когнитивных процессов является индекс когнитивной активности. Точность пупиллометрии в оценке когнитивных функций можно увеличить за счет использования дополнительных методов оценки активности ВНС.

Пупиллометрия в клинических исследованиях

Оценка диаметра зрачка в покое и зрачковых реакций при демонстрации различных стимулов позволяет объективизировать состояние нервной системы пациента в целом, а также выраженность эмоциональной реакции и степень когнитивной нагрузки, испытываемой при выполнении различных заданий. В связи с этим пупиллометрия находит свое применение в клинической неврологии и психиатрии (Ferencová et al., 2021).

Метод пупиллометрии широко используется при изучении расстройств аутистического спектра (РАС) (de Vries et al., 2021; Shic et al., 2022; Kumano et al., 2022). Исследования зрачка в покое при данном заболевании дали неоднозначные результаты: если по одним данным у пациентов с РАС наблюдался более широкий диаметр зрачка, чем у здоровых людей (Andersen et al., 2009), то по другим данным у них отмечался более узкий зрачок (Martineau et al., 2011) или диаметр зрачка достоверно не отличался от показателей контрольной группы (Lawson et al., 2017). У пациентов с РАС наблюдались изменения фотореакции зрачка, она характеризовалась более длительным латентным периодом, меньшей амплитудой сокращения и меньшей скоростью сокращения сфинктера зрачка (Fan et al., 2009).

Исследование зрачковых реакций, вызванных заданиями, позволяет объективизировать состояние социальных когнитивных функций и оценить сенсорно-перцептивные функции

при РАС (Shic et al., 2022). В частности, у пациентов наблюдалась атипичная зрачковая реакция (менее выраженная дилатация) на социальные стимулы (эмоциональные лица, боль) (Aguillon-Hernandez et al., 2020). Изменения сенсорно-перцептивных функций были продемонстрированы в экспериментах с визуальным поиском, во время которых у пациентов с РАС отмечалось повышенное расширение зрачка по сравнению со здоровыми людьми (DiCriscio, Troiani, 2017).

Пупиллометрия при аффективных расстройствах выявила целый ряд патологических изменений (De Zorzi L. et al., 2021). У подростков с большим депрессивным эпизодом отмечалось менее выраженное сужение зрачка в ответ на прослушивание слов с негативным смыслом, по сравнению со здоровыми людьми без депрессии в анамнезе (Siegle et al., 2003). С другой стороны, у подростков с депрессией отмечалось более выраженное расширение зрачка в ответ на предъявление лиц с эмоциональным выражением лица (грустным или счастливым) (Burkhouse et al., 2014). Индивидуальная вариабельность в ширине зрачка, а именно его большая ширина, была предиктором развития первого депрессивного эпизода у пациентов с субклиническими депрессивными симптомами (Cohen et al., 2019). Параметры фотореакции зрачка у подростков с депрессивным эпизодом также были изменены, они характеризовались более низкой степенью сужения зрачка (Mestanikova, 2019). У взрослых пациентов с депрессией был выявлен больший исходный диаметр зрачка, большая степень расширения зрачка в ответ на негативные эмоциональные стимулы, а также менее выраженная фотореакция (Magzouki et al., 2017). Оценка зрачковых реакций при выполнении заданий с подкреплением является перспективным методом выявления пациентов с нарушением процесса оценки подкрепления, как биомаркера повышенного риска развития рецидива большого депрессивного эпизода у пациентов в фазе ремиссии (Gauth et al., 2022).

При тревожных расстройствах у взрослых отмечалась более вялая фотореакция, более выраженное расширение зрачка. У детей с тревожным расстройством характер изменений зрачка зависел от валентности эмоционального стимула: в одной работе при демонстрации лиц с нейтральным выражением лица у детей отмечалась менее выраженная дилатация (Keil et al., 2018), в другой при демон-

страции лиц со злобным выражением отмечалось повышенное расширение зрачка, а при демонстрации лиц с нейтральным выражением — менее выраженное уменьшение диаметра, чем у здоровых людей (Price et al., 2018). Особенности реакции зрачка также использовали в качестве биомаркера потенциальной эффективности проводимого лечения аффективных расстройств (Kleberg et al., 2019).

Исходный диаметр зрачка, а также особенности его фотореакции в младенческом возрасте являются генетически детерминированными признаками и могут быть предикторами развития шизофрении в более старшем возрасте (Portugal et al., 2022). У людей, страдающих шизофренией, наблюдалось снижение показателей фотореакции зрачка. Параметры фотореакции коррелировали со степенью снижения когнитивных функций, а также выраженностью негативных симптомов (Fattal et al., 2022).

При многих дегенеративных заболеваниях ЦНС структуры ВНС претерпевают дегенеративные изменения уже на ранних стадиях болезни и могут использоваться как биомаркеры для преклинической диагностики и контроля динамики патологического процесса (Chougule et al., 2019; Douglas et al., 2021). В частности, изучение фотореакции зрачка при болезни Альцгеймера (БА) продемонстрировало целый ряд изменений: увеличение латентности сужения зрачка на свет, снижение амплитуды сужения зрачка, более быстрое повторное расширение после удаления источника света, снижение максимальной скорости сужения и ускорения максимального сужения зрачка. Все эти изменения соответствовали дисфункции парасимпатической нервной системы (Chougule et al., 2019).

Более современный метод хроматической пупиллометрии позволяет отдельно оценить роль палочек, колбочек, а также меланопсин-содержащих ганглиозных клеток сетчатки (мГКС) в реализации фотореакции зрачка, за счет предъявления световых стимулов с различной длиной волны (Romagnoli et al., 2020). Уже на ранних стадиях БА наблюдается гибель мГКС, в связи с чем метод хроматической пупиллометрии является перспективным методом ранней (доклинической) диагностики БА (Lustig-Barzelay et al., 2022), однако необходимы дальнейшие исследования для определения ценности данной методики (Romagnoli et al., 2020; Oh et al., 2019). Оценка диаметра зрачка в покое и при когнитивной

нагрузке может служить биомаркером степени когнитивных нарушений при БА и эффективности проводимого лечения (El Haj et al., 2022).

Пупиллометрия используется для оценки состояния когнитивных функций при рассеянном склерозе (de Rodez Benavent et al., 2022), состояния ВНС при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Daniel et al., 2022). В последнем случае меньший исходный диаметр зрачка был неблагоприятным прогностическим признаком (Daniel et al., 2022).

Вегетативные нарушения также развиваются на ранних стадиях болезни Паркинсона (БП). Исследования фотореакции зрачка при БП выявили достоверное снижение амплитуды его сужения, увеличение длительности латентного периода и целого ряда других показателей (Alhassan et al., 2022). Пупиллометрия может использоваться для раннего выявления БП, было показано, что в покое зрачок пациентов с БП уже, чем у здоровых людей (Tsitsi et al., 2021). По данным пупиллометрии можно судить о состоянии холинергической системы мозга при БП. В частности, было показано, что у пациентов с БП с застываниями при ходьбе, развитие которых связывают с недостаточностью холинергической системы, диаметр зрачка был больше на свету и в большей степени была удлинена латенция сужения зрачка (Alhassan et al., 2022). Скорость сокращения зрачка в рамках фотореакции снижается по мере прогрессирования БП (You et al., 2021). Выраженные изменения зрачковых реакций наблюдаются при мультисистемной атрофии (Park et al., 2019).

Портативные устройства для пупиллометрии могут использоваться для оценки функционального состояния головного мозга по состоянию глазодвигательной системы пациентов реанимационного профиля. Было показано, что пупиллометрические характеристики позволяют прогнозировать исход аноксического повреждения мозга, выявить на ранних стадиях признаки повышения внутричерепного давления и транстенториального вклинения (Bower et al., 2021). Учитывая важную роль норадреналина, который в основном синтезируется в области голубого пятна, в качестве медиатора нейростабильности, пупиллометрия может потенциально использоваться для оценки пластичности зрительной коры (Viglione et al., 2023).

Таким образом, пупиллометрия может использоваться в клинической неврологии и

психиатрии. Анализ зрачковых реакций может применяться в ранней диагностике РАС, в частности для оценки особенностей восприятия, социально-когнитивных функций детей. Показатели пупиллометрии могут служить маркерами для диагностики шизофрении, для прогнозирования течения и оценки эффективности лечения аффективных расстройств. Зрачковые реакции изменяются при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и могут использоваться для ранней диагностики последних.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, регуляция диаметра зрачка представляет собой сложный физиологический процесс, отражающий состояние не только ВНС, но и вышележащих структур. Изменение диаметра зрачка связано с активностью ВНС в ответ на изменение освещения. Однако эмоциональные стимулы и когнитивные нагрузки могут оказывать влияние на величину зрачка, меняя тонус ВНС вне зависимости от освещения. Этот механизм регуляции зрачковых реакций реализуется через голубое пятно, верхние холмики четверохолмия и другие структуры головного мозга.

Динамическая оценка диаметра зрачка в покое и при выполнении различных заданий позволяет оценить функциональное состояние головного мозга. Пупиллометрия является перспективным методом объективной оценки психоэмоциональных и когнитивных нарушений при аффективных расстройствах, шизофрении, депрессии, а также дегенеративных заболеваниях головного мозга.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов регуляции зрачковых реакций, в частности особый интерес представляет изучение пупиллометрических параметров в сочетании с регистрацией движения глаз и использованием других электрофизиологических методик, а также параллельное использование пупиллометрии и методов функциональной визуализации. С точки зрения клинической практики необходима разработка стандартизированных заданий для оценки конкретных аспектов деятельности головного мозга методом пупиллометрии, которые смогут быть использованы для ранней диагностики и мониторинга течения нервных и психических болезней.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барабанищikov В.А.* (отв. ред.) Современная экспериментальная психология: В 2-х т., т. 1. 2011. 555 с.
- Varabanshchikov V.A.* (ed.) Modern experimental psychology: In 2 vol., vol. 1. 2011. 555 p.
- Величковский Б.Б.* Возможности когнитивной тренировки как метода коррекции возрастных нарушений когнитивного контроля. Экспериментальная психология. 2009. 3 (2): 78–91.
- Velichkovsky B.B.* Performance capabilities of cognitive training as a method of correcting age-related decline in cognitive control. Experimental psychology. 2009. 3 (2): 78–91.
- Величковский Б.Б., Измалкова А.И.* Влияние нагрузки на вербальную рабочую память при глазодвигательной активности в условиях выполнения задания зрительного поиска. Экспериментальная психология. 2015. 2 (8): 21–35.
- Velichkovsky B.B., Izmailkova A.I.* Effect of verbal working memory load on eye movements in visual search. Experimental Psychology. 2015. 2 (8): 21–35.
- Горюшко С.М., Самочадин А.В.* Средства оценки уровня когнитивной нагрузки в процессе обучения. Компьютерные инструменты в образовании. 2018. 4: 35–44. doi:
- Goryushko S.M., Samochadin A.V.* Tools for Cognitive Load Evaluation in the Education Process. Computer tools in education, no. 4, pp. 35–44, 2018 (in Russian).
<https://doi.org/10.32603/2071-2340-4-35-44>
- Девятко И.Ф., Богданов М.Б., Лебедев Д.В.* Динамика диаметра зрачка как индикатор когнитивной нагрузки респондента: методический эксперимент по сравнению CASI и P&PSI вопросников. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Социология. 2021. 21 (1): 36–49.
<https://doi.org/10.22363/2313-2272-2021-21-1-36-49>
- Deviatko I.F., Bogdanov M.B., Lebedev D.V.* Pupil diameter dynamics as an indicator of the respondent's cognitive load: Methodological experiment comparing CASI and P&PSI // RUDN J. Sociology. 2021. 21 (1): 36–49.
<https://doi.org/10.22363/2313-2272-2021-21-1-36-49>
- Куцало А.Л., Цимбал М.В., Штейнберг Н.В., Хомич Д.С., Вареников М.Г., Волков В.В.* Особенности бинокулярной динамической пупиллометрии у больных сахарным диабетом II типа. Практическая медицина. 2018. 16 (5): 162–167
<https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-162-167>
- Kutsalo A.L., Tsimbal M.V., Shtejnberg N.V., Khomich D.S., Varenikov M.G., Volkov V.V.* Features of binocular dynamic pupillometry in patients with type 2 diabetes mellitus. Practical Medicine. 2018. 16 (5): 162–167
<https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-162-167>
- Ошоров А.В., Александрова Е.В., Мурадян К.Р., Сосновская О.Ю., Соколова Е.Ю., Савин И.А.* Пупиллометрия как метод мониторинга фотореакции в нейрореанимации. Журн. «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2021. 85 (3): 117–123.
<https://doi.org/10.17116/neiro20218503117>
- Oshorov A.V., Aleksandrova E.V., Muradyan K.R., Sosnovskaya O.Yu., Sokolova E.Yu., Savin I.A.* Pupilometry as a method for monitoring of pupillary light reflex in ICU patients. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2021. 85 (3): 117–123. (In Russ., In Engl.).
<https://doi.org/10.17116/neiro20218503117>
- Походай М.Ю., Бермудес-Маргаретто Б., Штыров Ю.Ю., Мячиков А.В.* Методика айтрекинга в психолингвистике и параллельная регистрация с ЭЭГ. Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2022. 72 (5): 609–622.
<https://doi.org/10.31857/S0044467722050124>
- Pokhoday M., Bermudez-Margaretto B., Shtyrov Y., Myachikov A.* Eye tracking application in psycholinguistic and parallel registration with EEG. Zhurnal Vyssei Nervnoi Deyatelnosti Imeni I.P. Pavlovathis link is disabled. 2022. 72 (5): 609–622.
<https://doi.org/10.31857/S0044467722050124>
- Пучкова А.Н., Ткаченко О.Н., Дорохов В.Б.* Специфика динамики размера зрачка в процессе работы с арифметическими задачами. Социально-экологические технологии. 2017. 3: 80–91.
- Puchkova A.N., Tkachenko O.N., Dorohov V.B.* Specifics of pupil size dynamics in the process of working with arithmetic tasks. Environment and Human: Ecological Studies. 2017. 3: 80–91.
- Романова Н.М., Рытик А.П., Самохина М.А., Скрипаль А.В., Усанов Д.А.* Особенности глазодвигательных реакций человека при произнесении истинной и ложной информации. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Философия. Психология. Педагогика. 2008. 8 (1): 65–73.
- Romanova N.M., Rytik A.P., Samokhina M.A., Skripal A.V., Usanov D.A.* The Peculiarities of Oculomotor Reactions of a Person Telling False or True Information. Izvestiya of Saratov University. Philosophy. Psychology. Pedagogy. 2008. 8 (1): 65–73.

- Саховская Н.А., Фролов М.А., Казакова К.А., Колодкина М.Г.* История развития пупиллографии и возможности ее применения в современной офтальмологии. *Офтальмология*. 2022. 19 (3): 475–481. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481>
- Sakhovskaya N.A., Frolov M.A., Kazakova K.A., Kolodkina M.G.* The History of Pupillography and Possibility of Its Using in Modern Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia*. 2022. 19 (3): 475–481. (In Russ.) <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481>
- Aguillon-Hernandez N., Mofid Y, Latinus M., Roché L., Bufo M.R., Lemaire M., Malvy J., Martineau J., Wardak C., Bonnet-Brilhault F.* The pupil: a window on social automatic processing in autism spectrum disorder children. *J. Child Psychol Psychiatry*. 2020. 61 (7): 768–778. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13170>
- Alhassan M., Hovis J.K., Almeida Q.J.* Pupil light reflex in Parkinson’s disease patients with and without freezing of gait symptoms. *Saudi J. Ophthalmol*. 2022. 35 (4): 332–340. <https://doi.org/10.4103/1319-4534.347306>
- Aminihajibashi S., Hagen T., Foldal M.D., Laeng B., Espeseth T.* Individual differences in resting-state pupil size: Evidence for association between working memory capacity and pupil size variability. *Int. J. Psychophysiol*. 2019. 140: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.03.007>
- Anderson C.J., Colombo J.* Larger tonic pupil size in young children with autism spectrum disorder. *Dev. Psychobiol*. 2009. 51 (2): 207–11. <https://doi.org/10.1002/dev.20352>
- Aston-Jones G., Cohen J.D.* An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*. 2005. 28: 403–50. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Beissner F., Meissner K., Bär K.J., Napadow V.* The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *J. Neurosci*. 2013. 33 (25): 10503–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>
- Benarroch E.* What Are Current Concepts on the Functional Organization of the Locus Coeruleus and Its Role in Cognition and Neurodegeneration? *Neurology*. 2023. 100 (3): 132–137. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000206736>
- Bouma H., Baghuis L.C.J.* Hippus of the pupil: periods of slow oscillations of unknown origin. *Vision Research*. 1971. 11 (11): 1345–1351. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(71\)90016-2](https://doi.org/10.1016/0042-6989(71)90016-2)
- Bower M.M., Sweidan A.J., Xu J.C., Stern-Neze S, Yu W., Groysman L.I.* Quantitative Pupillometry in the Intensive Care Unit. *J. Intensive Care Med*. 2021. 36 (4): 383–391. doi: 10.1177/0885066619881124. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31601157.
- Bradley M.M., Sapigao R.G., Lang P.J.* Sympathetic ANS modulation of pupil diameter in emotional scene perception: Effects of hedonic content, brightness, and contrast. *Psychophysiology*. 2017. 54 (10): 1419–1435. <https://doi.org/10.1111/psyp.12890>
- Brown V.A., McLaughlin D.J., Strand J.F., Van Engen K.J.* Rapid adaptation to fully intelligible nonnative-accented speech reduces listening effort. *Quarterly J. Experimental Psychology*. 2020. 73 (9): 1431–1443. <https://doi.org/10.1177/1747021820916726>
- Bufo M.R., Guidotti M., De Faria C., Mofid Y., Bonnet-Brilhault F., Wardak C., Aguillon-Hernandez N.* Autonomic tone in children and adults: Pupillary, electrodermal and cardiac activity at rest. *Int. J. Psychophysiol*. 2022. 180: 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.07.009>
- Burkhouse K.L., Siegle G.J., Gibb B.E.* Pupillary reactivity to emotional stimuli in children of depressed and anxious mothers. *J. Child Psychol Psychiatry*. 2014. 55 (9): 1009–16. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12225>
- Chougule P.S., Najjar R.P., Finkelstein M.T., Kandiah N., Milea D.* Light-Induced Pupillary Responses in Alzheimer’s Disease. *Front Neurol*. 2019. 10: 360. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00360>
- Cohen J.R., Thakur H., Burkhouse K.L., Gibb B.E.* A multimethod screening approach for pediatric depression onset: An incremental validity study. *J. Consult Clin Psychol*. 2019. 87 (2): 184–197. <https://doi.org/10.1037/ccp0000364>
- Czerniak J.N., Schierhorst N., Brandl C., Mertens A., Schwalm M., Nitsch V.* A meta-analytic review of the reliability of the Index of Cognitive Activity concerning task-evoked cognitive workload and light influences. *Acta Psychol (Amst)*. 2021. 220: 103402. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2021.103402>
- de Vries L., Fouquaet I., Boets B., Naulaers G., Steyaert J.* Autism spectrum disorder and pupillometry: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021. 120: 479–508. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.032>
- Daniel M., Charier D., Pereira B., Pachcinski M., Sharshar T., Molliex S.* Prognosis value of pupillometry in COVID-19 patients admitted in intensive care unit. *Auton Neurosci*. 2022. 245: 103057. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103057>
- de Rodez Benavent S.A, Nygaard G.O., Harbo H.F., Tønnesen S., Sowa P., Landrø N.I., Wendel-Haga M., Etholm L., Nilsen K.B., Drolsum L., Kerty E., Celius E.G., Laeng B.* Fatigue and cognition: Pupillary responses to problem-solving in early multiple sclerosis patients. *Brain Behav*. 2017. 7 (7): e00717. <https://doi.org/10.1002/brb3.717>

- De Zorzi L., Ranfaing S., Honoré J., Sequeira H.* Autonomic reactivity to emotion: A marker of sub-clinical anxiety and depression symptoms? *Psychophysiology*. 2021. 58 (4): e13774. <https://doi.org/10.1111/psyp.13774>
- DiCriscio A.S., Troiani V.* Pupil adaptation corresponds to quantitative measures of autism traits in children. *Sci. Rep.* 2017. 7 (1): 6476. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06829-1>
- DiNuzzo M., Mascali D., Moraschi M., Bussu G., Maugeri L., Mangini F., Fratini M., Giove F.* Brain Networks Underlying Eye's Pupil Dynamics. *Front Neurosci*. 2019. 13: 965. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00965>
- Douglas V.P., Douglas K.A.A., Cestari D.M.* Ophthalmic manifestations of dementing disorders. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021. 32 (6): 515–520. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000807>
- Ebitz R.B., Moore T.* Selective Modulation of the Pupil Light Reflex by Microstimulation of Prefrontal Cortex. *J. Neurosci*. 2017. 37 (19): 5008–5018. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2433-16.2017>
- El Haj M., Chapelet G., Moustafa A.A., Boutoleau-Bretonnière C.* Pupil size as an indicator of cognitive activity in mild Alzheimer's disease. *EXCLI J*. 2022. 21: 307–316. <https://doi.org/10.17179/excli2021-4568>
- Fan X., Miles J.H., Takahashi N., Yao G.* Abnormal transient pupillary light reflex in individuals with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord*. 2009. 39 (11): 1499–508. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0767-7>
- Fattal J., Brascamp J.W., Slate R.E., Lehet M., Achtyes E.D., Thakkar K.N.* Blunted pupil light reflex is associated with negative symptoms and working memory in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2022. 248: 254–262. Epub 2022 Sep 14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.019>
- Ferencová N., Višňovcová Z., Bona Olexová L., Tonhajzerová I.* Eye pupil – a window into central autonomic regulation via emotional/cognitive processing. *Physiol Res*. 2021. 70(Suppl4): S669–S682. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934749>
- Guath M., Willfors C., Björlin Avdic H., Nordgren A., Kleberg J.L.* Pupillary response in reward processing in adults with major depressive disorder in remission. *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2022 May. 12: 1–10. <https://doi.org/10.1017/S1355617722000224>
- Gusso M.M., Serur G., Nohama P.* Pupil Reactions to Tactile Stimulation: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2021. 15: 610841. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.610841>
- Joshi S., Gold J.I.* Pupil Size as a Window on Neural Substrates of Cognition. *Trends Cogn Sci*. 2020. 24 (6): 466–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.03.005>
- Joshi S., Li Y., Kalwani R.M., Gold J.I.* Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron*. 2016. 89 (1): 221–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.028>
- Henderson R.R., Bradley M.M., Lang P.J.* Modulation of the initial light reflex during affective picture viewing. *Psychophysiology*. 2014. 51 (9): 815–8. <https://doi.org/10.1111/psyp.12236>
- Keil V., Hepach R., Vierrath S., Caffier D., Tuschen-Caffier B., Klein C., Schmitz J.* Children with social anxiety disorder show blunted pupillary reactivity and altered eye contact processing in response to emotional faces: Insights from pupillometry and eye movements. *J. Anxiety Disord*. 2018. 58: 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.07.001>
- Kleberg J.L., Hanqvist C., Serlachius E., Höglström J.* Pupil dilation to emotional expressions in adolescent social anxiety disorder is related to treatment outcome. *J Anxiety Disord*. 2019. 65: 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2019.04.006>
- Kumano H., Nobukawa S., Shirama A., Takahashi T., Takeda T., Ohta H., Kikuchi M., Iwanami A., Kato N., Toda S.* Asymmetric Complexity in a Pupil Control Model With Laterally Imbalanced Neural Activity in the Locus Coeruleus: A Potential Biomarker for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neural Comput*. 2022. 34 (12): 2388–2407. PMID: 3623044.
- Laeng B., Ørbo M., Holmlund T., Miozzo M.* Pupillary Stroop effects. *Cognitive Processing*. 2011. 12 (1): 13–21. <https://doi.org/10.1007/s10339-010-0370-z>
- Lawson R.P., Mathys C., Rees G.* Adults with autism overestimate the volatility of the sensory environment. *Nat Neurosci*. 2017. 20 (9): 1293–1299. <https://doi.org/10.1038/nn.4615>
- Lustig-Barzelay Y., Sher I., Sharvit-Ginon I., Feldman Y., Mrejen M., Dallasheh S., Livny A., Schnaider Beerli M., Weller A., Ravona-Springer R., Rotenstreich Y.* Machine learning for comprehensive prediction of high risk for Alzheimer's disease based on chromatic pupilloperimetry. *Sci. Rep.* 2022. 12 (1): 9945. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13999-0>
- Mäki-Marttunen V.* Pupil-based States of Brain Integration across Cognitive States. *Neuroscience*. 2021. 471: 61–71. Epub 2021 Jul 23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.07.016>
- Martineau J., Hernandez N., Hiebel L., Roché L., Metzger A., Bonnet-Brilhault F.* Can pupil size and pupil responses during visual scanning contribute to the diagnosis of autism spectrum disorder in children? *J. Psychiatr Res*. 2011. 45 (8): 1077–82. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.01.008>
- Marzouki Y., Dusaucy V., Chanceaux M., Mathôt S.* The World (of Warcraft) through the eyes of an ex-

- pert. PeerJ. 2017. 5: e3783.
<https://doi.org/10.7717/peerj.3783>
- Mathôt S.* Pupillometry: Psychology, Physiology, and Function. *J. Cogn.* 2018. 1 (1): 16.
<https://doi.org/10.5334/joc.18>
- McKendrick R., Harwood A.* Cognitive Workload and Workload Transitions Elicit Curvilinear Hemodynamics During Spatial Working Memory. *Front Hum Neurosci.* 2019. 13: 405.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00405>
- Mestanikova A., Ondrejka I., Mestanik M., Cesnekova D., Visnovcova Z., Bujnakova I., Oppa M., Calkovska A., Tonhajzerova I.* Pupillary light reflex is altered in adolescent depression. *Physiol Res.* 2017. 66 (Suppl 2): S277–S284.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.933683>
- Miller A.L., Gross M.P., Unsworth N.* Individual differences in working memory capacity and long-term memory: The influence of intensity of attention to items at encoding as measured by pupil dilation. *J. Memory and Language.* 2019. 104: 25–42.
<https://doi.org/10.1016/j.jml.2018.09.005>
- Morad Y., Lemberg H., Yofe N., Dagan Y.* Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Current Eye Research.* 2000. 21 (1): 535–542.
[https://doi.org/10.1076/0271-3683\(200007\)2111-ZFT535](https://doi.org/10.1076/0271-3683(200007)2111-ZFT535)
- Oh A.J., Amore G., Sultan W., Asanad S., Park J.C., Romagnoli M., La Morgia C., Karanjia R., Harrington M.G., Sadun A.A.* Pupillometry evaluation of melanopsin retinal ganglion cell function and sleep-wake activity in pre-symptomatic Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2019. 14 (12): e0226197. Erratum in: *PLoS One.* 2020 Feb 27. 15 (2): e0230061.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226197>
- Park K.W., Choi N., Ryu H.S., Kim M.S., Lee E.J., Chung S.J.* Pupillary dysfunction of multiple system atrophy: Dynamic pupillometric findings and clinical correlations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019. 65: 234–237.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.003>
- Peinkhofer C., Knudsen G.M., Moretti R., Kondziella D.* Cortical modulation of pupillary function: systematic review. *PeerJ.* 2019. 7: e6882.
<https://doi.org/10.7717/peerj.6882>
- Portugal A.M., Taylor M.J., Viktorsson C., Nyström P., Li D., Tammimies K., Ronald A., Falck-Ytter T.* Pupil size and pupillary light reflex in early infancy: heritability and link to genetic liability to schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry.* 2022. 63 (9): 1068–1077. Epub 2021 Dec 23.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.13564>
- Posner M.I., Snyder C.R., Solso R.* Attention and cognitive control. *Cognitive psychology: Key readings.* 2004. 205: 55–85.
- Price R.B., Rosen D., Siegle G.J., Ladouceur C.D., Tang K., Allen K.B., Ryan N.D., Dahl R.E., Forbes E.E., Silk J.S.* From anxious youth to depressed adolescents: Prospective prediction of 2-year depression symptoms via attentional bias measures. *J. Abnorm Psychol.* 2016 Feb. 125 (2): 267–278.
<https://doi.org/10.1037/abn0000127>
- Quadt L., Critchley H., Nagai Y.* Cognition, emotion, and the central autonomic network. *Auton Neurosci.* 2022. 238: 102948. doi: 10.1016/j.autneu.2022.102948. Epub ahead of print. PMID: 35149372.
- Richardson D.C., Dale R., Spivey M.J.* Eye movements in language and cognition. *Methods in cognitive linguistics.* 2007. 18: 323–344.
- Robison M.K., Coyne J.T., Sibley C., Brown N.L., Neilson B., Foroughi C.* An examination of relations between baseline pupil measures and cognitive abilities. *Psychophysiology.* 2022. 59 (12): e14124.
<https://doi.org/10.1111/psyp.14124>
- Romagnoli M., Stanzani Maserati M., De Matteis M., Capellari S., Carbonelli M., Amore G., Cantalupo G., Zenesini C., Liguori R., Sadun A.A., Carelli V., Park J.C., La Morgia C.* Chromatic Pupillometry Findings in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2020. 14: 780.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00780>
- Rondeel E.W., van Steenbergen H., Holland R.W., van Knippenberg A.* A closer look at cognitive control: differences in resource allocation during updating, inhibition and switching as revealed by pupillometry. *Front Hum Neurosci.* 2015. 9: 494.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00494>
- Siegle G.J., Steinhauer S.R., Carter C.S., Ramel W., Thase M.E.* Do the Seconds Turn Into Hours? Relationships between Sustained Pupil Dilation in Response to Emotional Information and Self-Reported Rumination. *Cognitive Therapy and Research.* 2003. 27: 365–382.
<https://doi.org/10.1023/A:1023974602357>
- Schneider M., Hathway P., Leuchs L., Sämann P.G., Czisch M., Spormaker V.I.* Spontaneous pupil dilations during the resting state are associated with activation of the salience network. *Neuroimage.* 2016. 139: 189–201.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.011>
- Shic F., Naples A.J., Barney E.C., Chang S.A., Li B., McAllister T., Kim M., Dommer K.J., Hasselmo S., Atyabi A., Wang Q., Helleman G., Levin A.R., Seow H., Bernier R., Charwaska K., Dawson G., Dziura J., Faja S., Jeste S.S., Johnson S.P., Murias M., Nelson C.A., Sabatos-DeVito M., Senturk D., Sugar C.A., Webb S.J., McPartland J.C.* The autism biomarkers consortium for clinical trials: evaluation of a battery of candidate eye-tracking biomarkers for use in autism clinical trials. *Mol Autism.* 2022. 13 (1): 15.
<https://doi.org/10.1186/s13229-021-00482-2>

- Skaramagkas V., Giannakakis G., Ktistakis E., Manoussos D., Karatzanis I., Tachos N., Tripoliti E.E., Marias K., Fotiadis D.I., Tsiknakis M.* Review of eye tracking metrics involved in emotional and cognitive processes. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2021. PP. <https://doi.org/10.1109/RBME.2021.3066072>
- Sklerov M., Dayan E., Browner N.* Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res.* 2019. 29 (6): 555–566. Epub 2018 Nov 23. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0577-0>
- Sperandio I., Bond N., Binda P.* Pupil Size as a Gateway Into Conscious Interpretation of Brightness. *Front Neurol.* 2018. 9: 1070. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01070>
- Steinhauer S.R., Siegle G.J., Condray R., Pless M.* Sympathetic and parasympathetic innervation of pupillary dilation during sustained processing. *Int. J. Psychophysiol.* 2004. 52 (1): 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2003.12.005>
- Strauch C., Wang C.A., Einhäuser W., Van der Stigchel S., Naber M.* Pupillometry as an integrated readout of distinct attentional networks. *Trends Neurosci.* 2022. 45 (8): 635–647. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.05.003>
- Sulutvedt U., Mannix T.K., Laeng B.* Gaze and the Eye Pupil Adjust to Imagined Size and Distance. *Cogn Sci.* 2018. 42 (8): 3159–3176. <https://doi.org/10.1111/cogs.12684>
- Sweller J.* Element interactivity and intrinsic, extraneous, and germane cognitive load. *Educational psychology review.* 2010. 22 (2): 123–138. <https://doi.org/10.1007/s10648-010-9128-510>
- Sweller J.* Cognitive load during problem solving: Effects on learning. *Cognitive science.* 1988. 12 (2): 257–285. [https://doi.org/10.1016/0364-0213\(88\)90023-7](https://doi.org/10.1016/0364-0213(88)90023-7)
- Szabadi E.* Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol.* 2013. 27 (8): 659–93. Epub 2013 Jun 12. Erratum in: *J. Psychopharmacol.* 2013 Oct. 27 (10): 964. <https://doi.org/10.1177/0269881113490326>
- Tsitsi P., Benfatto M.N., Seimyr G.Ö., Larsson O., Svenningsson P., Markaki I.* Fixation Duration and Pupil Size as Diagnostic Tools in Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.* 2021. 11 (2): 865–875. <https://doi.org/10.3233/JPD-202427>
- Tsukahara J.S., Engle R.W.* Is baseline pupil size related to cognitive ability? Yes (under proper lighting conditions). *Cognition.* 2021. 211: 104643. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2021.104643>
- Turnbull P.R., Irani N., Lim N., Phillips J.R.* Origins of Pupillary Hippus in the Autonomic Nervous System. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017. 58 (1): 197–203. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20785>
- Van Engen K.J., McLaughlin D.J.* Eyes and ears: Using eye tracking and pupillometry to understand challenges to speech recognition. *Hearing Research.* 2018. 369: 56–66.
- Van Gerven P., Paas F., Van Merriënboer J., Schmidt H.* Memory load and the cognitive pupillary response in aging. *Psychophysiology.* 2014. 41 (2): 167–174. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2003.00148.x>
- Vigliano A., Mazziotti R., Pizzorusso T.* From pupil to the brain: New insights for studying cortical plasticity through pupillometry. *Front Neural Circuits.* 2023. 17: 1151847. PMID: 37063384; PMCID: PMC10102476. <https://doi.org/10.3389/fncir.2023.115184737063384>
- Vogels J., Demberg V., Kray J.* The Index of Cognitive Activity as a Measure of Cognitive Processing Load in Dual Task Settings. *Front Psychol.* 2018. 9: 2276. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02276>
- Wang C.A., Boehnke S.E., Itti L., Munoz D.P.* Transient pupil response is modulated by contrast-based saliency. *J. Neurosci.* 2014. 34 (2): 408–17. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3550-13.2014>
- Wang C.A., Munoz D.P.* A circuit for pupil orienting responses: implications for cognitive modulation of pupil size. *Curr Opin Neurobiol.* 2015. 33: 134–40. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.03.018>
- Wanyan X., Zhuang D., Zhang H.* Improving pilot mental workload evaluation with combined measures. *Biomed Mater Eng.* 2014. 24 (6): 2283–90. <https://doi.org/10.3233/BME-141041>
- Wierwille W.W., Eggemeier F.T.* Recommendations for Mental Workload Measurement in a Test and Evaluation Environment. *Human Factors.* 1993. 35 (2): 263–281. <https://doi.org/10.1177/001872089303500205>
- White O., French R.M.* Pupil Diameter May Reflect Motor Control and Learning. *J. Mot. Behav.* 2017. 49 (2): 141–149. <https://doi.org/10.1080/00222895.2016.1161593>
- Wu F., Zhao Y., Zhang H.* Ocular Autonomic Nervous System: An Update from Anatomy to Physiological Functions. *Vision (Basel).* 2022. 6 (1): 6. <https://doi.org/10.3390/vision6010006>
- Yeung M.K., Lee T.L., Han Y.M.Y., Chan A.S.* Prefrontal activation and pupil dilation during n-back task performance: A combined fNIRS and pupillometry study. *Neuropsychologia.* 2021. 159: 107954. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.107954>
- Yokoi A., Weiler J.* Pupil diameter tracked during motor adaptation in humans. *J. Neurophysiol.* 2022. 128 (5): 1224–1243. <https://doi.org/10.1152/jn.00021.2022>
- You S., Hong J.H., Yoo J.* Analysis of pupillometer results according to disease stage in patients with Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021. 11 (1): 17880. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97599-4>

PUPILLOMETRY IN THE ASSESSMENT OF EMOTIONAL STATE AND COGNITIVE FUNCTIONS IN HUMAN

M. A. Kutlubaev^{a, #}, D. R. Shagieva^a, G. I. Karimova^a, A. I. Izmalkova^b, and A. V. Myachikov^{b, c}

^a*Department of Neurology Bashkir State Medical University, Ufa, Russia*

^b*Institute for Cognitive Neuroscience, National Research University Higher school of economics, Moscow, Russia*

^c*Northumbria University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom, Great Britain*

[#]*e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com*

Pupillometry is a method allowing quantitative assessment of the pupil diameter. The size of the pupil is regulated by the structures of autonomic nervous system (nuclei of the oculomotor nerve, cilio-spinal center) and related to the ambient lighting. However, overlying structures of the brain, in particular cortex, via locus coeruleus, upper colliculi of quadrigeminal bodies modulate the pupillary response regardless ambient lighting condition. Thus the baseline diameter of the pupil and its changes associated with certain tasks could be used for the objective assessment of the emotional state and cognitive functions in a human. There are data showing the changes in the pupillary response in patients with autism spectrum disorder, depression as well as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other organic disorders of the brain. More research in pupillometry is needed to identify new areas for its use.

Keywords: pupil, pupillometry, eyetracking, pupillary light reflex, emotional disorders, cognitive functions

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.763:612.743

ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫЕ ПАТТЕРНЫ КОРТИКО-МЫШЕЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛОКОМОЦИИ

© 2023 г. С. А. Моисеев¹, *, Р. М. Городничев¹

¹Великолукская государственная академия физической культуры и спорта, Великие Луки, Россия

*e-mail: sergey_moiseev@vlgafc.ru

Поступила в редакцию 07.11.2022 г.

После доработки 29.05.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

В работе рассматриваются синергетические эффекты, проявляющиеся на кортикальном и мышечном уровнях при локомоторной активности, выполняемой в условиях горизонтальной вывески нижних конечностей. Анализ пространственно-временной структуры синергий выполнен с применением методов матричной факторизации данных. Установлено, что управление структурой движений преимущественно реализуется посредством трех мышечных синергий. Синхронизация активности моторной, ассоциативной, зрительной и сенсомоторной областей билатеральной части коры обусловлена спецификой выполнения локомоции в условиях гравитационной разгрузки и связанными с этим особенностями рецепторной сигнализации. Выявленные компоненты, свидетельствующие о синхронизации различных областей коры правой и левой стороны, могут отражать процессы управления, связанные с контролем попеременной активации мышц сгибателей и разгибателей контралатеральной конечности в процессе локомоции. Данные о пространственно-временном структурировании корковой активности свидетельствуют о разделном управлении мышечными синергиями посредством синхронизации кортикальных команд и временной организации мышечных синергий в частотных диапазонах от 0.30 до 8.00 Гц. Такие закономерности могут отражать работу ритмогенерирующего механизма, задействованного в управлении циклической активностью.

Ключевые слова: мышечные синергии, корковый контроль локомоции, кортико-мышечное взаимодействие

DOI: 10.31857/S0044467723050088, EDN: NZMWJO

ВВЕДЕНИЕ

Одна из концепций двигательного контроля подразумевает такую организацию моторной системы человека, при которой ее элементы объединяются в модули с меньшей размерностью – синергии (Бернштейн, 1990; Latash, 2010). Такая организация призвана осуществлять более эффективный контроль над множеством элементов управляемой системы и обеспечить стабильность реализуемого дискретного или циклического двигательного действия. Характерные для синергии паттерны взаимодействия элементов управляемых систем обнаруживаются на разных уровнях исследования синергетических эффектов, однако менее изученной остается область взаимодействия между кортикальным и мышечным уровнями.

Эффективным способом изучения роли структур ЦНС в генерации синергий является стимуляция структур головного мозга и регистрация параметров моторного выхода на мышечном уровне. Например, удалось сопоставить пространственные паттерны мышечных синергий с расположением стимулирующего электрода (Amundsen et al., 2017). Показаны ответы с мышц рук, вызываемые транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС), имеющие схожую модульную структуру с произвольными движениями (Yarossi et al., 2022). Также с применением ТМС представлены доказательства того, что вызываемые таким воздействием движения кисти формируются на основе естественных (фундаментальных) синергетических мышечных модулей, при этом моторная кора является основной обла-

стью управления структурой движений пальцев (Pei et al., 2022). Помимо ТМС, для изучения синергетических эффектов применяется электрическая стимуляция спинного мозга (Gerasimenko et al., 2015; Моисеев, 2022). Локализованная на уровне позвонков T11-T12 и L1-L2, она способствует поддержанию вертикальной позы и может инициировать произвольные шагательные движения, схожие по кинематической структуре и характеру межмышечного взаимодействия с произвольно выполняемой локомоцией. Вполне вероятно, что кортикальные команды воздействуют на спинальные генераторы шагательных движений и тем самым формируют модулированные сигналы, определяющие пространственно-временное структурирование межмышечного взаимодействия. Однако есть мнение, что корковая активность является “связывающим” сигналом, а не модулирующим, и такое связывание способствует не индивидуальному, а исключительно синергетическому контролю (Reyes et al., 2017; Frère et al., 2017).

Наряду с этим показано, что управление мышечной активностью может осуществляться двумя независимыми механизмами, включающими в первом случае контроль за отдельными мышцами через прямые корково-спинальные проекции, во втором – путем воздействия на группы мышц, функционирующие в синергии. Доказательства этих положений получены при рассмотрении межмышечных и корковых взаимосвязей в частотной области (DeVries et al., 2016; Zandvoort et al., 2019; Yokoyama et al., 2019).

Важную роль в поддержании вертикальной позы и локомоции имеет внутримышечная и внутрисуставная рецепция, особая роль принадлежит афферентации от опорных поверхностей стопы (Григорьев и др., 2004). Эти сигналы модулируют локомоторные синергетические паттерны, генерируемые спинальными нейрональными структурами, что может приводить к возникновению “комбинированных” временных профилей мышечной активации с множественными пиками в различных фазах локомоторного цикла (Hug et al., 2011). Однако, несмотря на значительное число исследований, роль корковых структур в формировании синергетических межконечностных паттернов во многом остается неясной. Выполнение шагоподобных движений лежа на боку с вывешенными нижними конечностями создает необходимость сознательно контролировать структуру движений, вследствие чего

может возрастать роль корковых и супраспинальных влияний на структуру локомоции. Вместе с тем участие спинального генератора шагательных движений в формировании локомоторных паттернов, вероятно, будет снижено, что обусловлено спецификой афферентной информации в таких условиях. Представляется целесообразным применение такой двигательной модели для выявления кортикальных команд, воздействующих на организацию мышечных синергий. Целью работы явилось изучение синергетических эффектов, проявляющихся на кортикальном и мышечном уровнях при локомоторной активности, выполняемой в условиях горизонтальной вывески нижних конечностей. Под синергетическими эффектами понимали сочетанное изменение характеристик движений, определяемое методами факторизации данных. Исходили из предположения, что мышечные синергии управляются нисходящими корковыми сигналами, модулирующими основные характеристики пространственно-временного взаимодействия скелетных мышц, задействованных в реализации билатерального цикла шага.

МЕТОДИКА

В исследованиях приняли участие 8 здоровых испытуемых мужского пола в возрасте 21–26 лет. Эксперименты выполнены на базе Научно-исследовательского института проблем спорта и оздоровительной физической культуры Великолукской государственной академии физической культуры и спорта. Все исследования проведены с соблюдением требований и принципов биомедицинской этики, сформулированных в Хельсинкской декларации 1964 г., и одобрены локальным биоэтическим комитетом. Каждый участник представил добровольное письменное информированное согласие на участие в исследованиях.

Испытуемые располагались в устройстве горизонтальной вывески нижних конечностей (Гурфинкель и др., 1998; Gorodnichev et al., 2012). Протокол исследований включал выполнение произвольных локомоций в свободном темпе. В анализ включали не менее 8 полных циклов шага. В условиях горизонтальной вывески нижних конечностей граничными моментами цикла шага считали крайние положения плюсовой антропометрической точки правой ноги в сагиттальной плоскости. При-

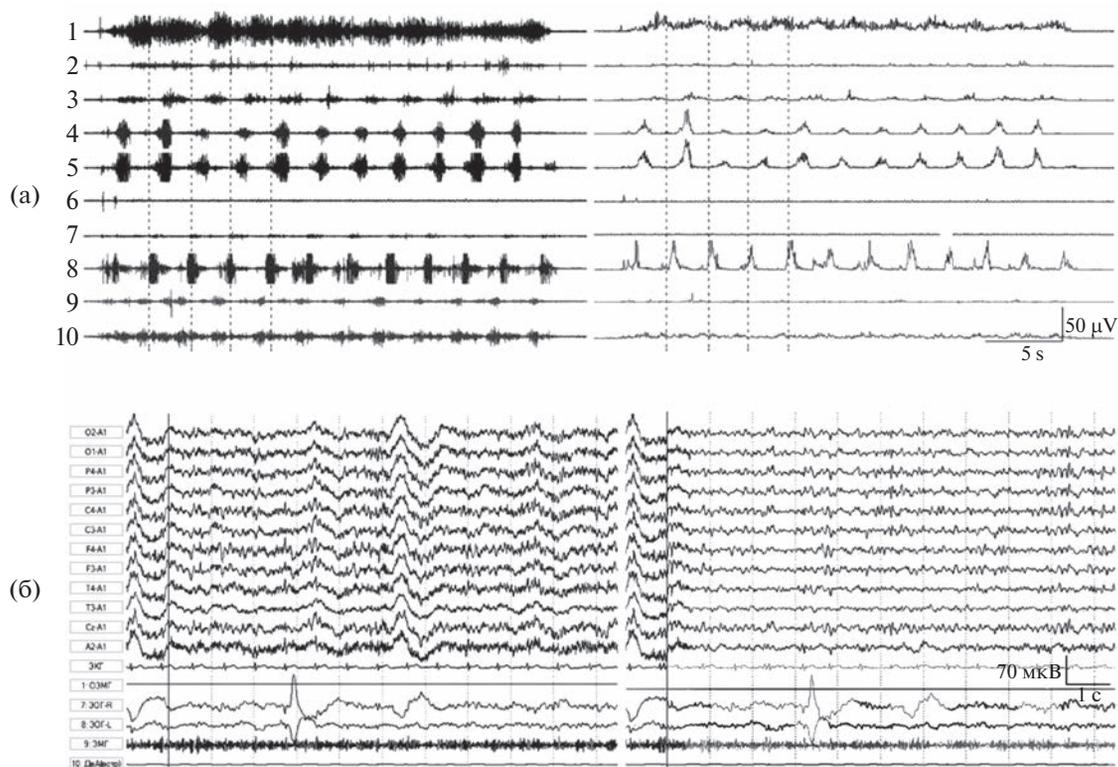


Рис. 1. Образцы электромиограммы скелетных мышц (а) и электроэнцефалограммы (б) при локомоции в условиях горизонтальной вывески нижних конечностей. Мышцы: 1 – TAR, 2 – GMR, 3 – BFR, 4 – RFR, 5 – VLR, 6 – TAL, 7 – GML, 8 – BFL, 9 – RFL, 10 – VLL. R – правая сторона, L – левая сторона. Слева – нативные записи, справа – после процедур обработки.

Fig. 1. Samples of an electromyogram of skeletal muscles (a) and an electroencephalogram (б) during locomotion in conditions of horizontal signage of the lower extremities. Muscles: 1 – TAR, 2 – GMR, 3 – BFR, 4 – RFR, 5 – VLR, 6 – TAL, 7 – GML, 8 – BFL, 9 – RFL, 10 – VLL. R is the right side, L is the left side. On the left – native records, on the right – after processing procedures.

меняли систему 3D-видеозахвата Qualisys (“Qualisys”, Швеция) с частотой дискретизации 500 Гц.

Билатерально регистрировали электромиограмму (ЭМГ) мышц нижних конечностей: передней большеберцовой (ТА), медиальной головки икроножной (GM), латеральной широкой (VL), двуглавой бедра (BF), прямой бедра (RF). ЭМГ регистрировали при помощи беспроводного 16-канального биомонитора ME6000 (“Megawin”, Финляндия), с частотой дискретизации 2000 Гц. Применяли накожные одноразовые самоклеющиеся электроды с токопроводящим гелем и активной площадью контакта 2.5 см², 36 × 45 мм (“Swaromed”, Австрия). Электроды накладывались биполярно, при этом активный располагался в области проекции двигательной точки исследуемой мышцы, а референтный прикреплялся по ходу её волокон с межэлектродным расстоянием 2 см. ЭМГ предварительно прохо-

дили процедуру фильтрации полосовым фильтром с полосой пропускания 30–450 Гц, силой подавления 60 дБ с нулевой задержкой, затем усреднялись в интервалах 0.004 с, и повторно применяли фильтр низких частот 15 Гц, используя программное обеспечение MegaWin (“Megawin”, Финляндия). На рисунке 1 (а) представлены образцы интерференционных ЭМГ до и после процедуры предварительной обработки.

Синхронно с ЭМГ регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) по 11 отведениям при расположении электродов по международной системе “10-20” – O₁, O₂, P₃, P₄, C₃, C₄, F₃, F₄, T₃, T₄, C_z – при помощи энцефалографа-регистратора “Энцефалан-ЭЭГР-19/26” (“Медиком МТД”, Россия). В качестве референта использовали отведения A₁ и A₂. На голову испытуемого надевали шлем соответствующего размера с установленной в него электродной системой. Автономный блок па-

циента и большая часть кабеля электродной системы находились на кушетке, рядом с испытуемым. Контроль качества установки электродов осуществляли по величинам подэлектродного импеданса, не превышающего 10 кОм. Частота оцифровки составляла 250 Гц, полоса пропускания – 0.3–70 Гц.

Синхронно с ЭЭГ регистрировали окулограмму и электрокардиограмму. Дополнительно отводящие электроды размещали на латеральной широкой мышце бедра правой ноги и двубрюшной мышце с целью дальнейшего использования этих сигналов для подавления артефактов на ЭЭГ. Процедура фильтрации зарегистрированной ЭЭГ включала применение автоматического способа компенсации артефактов, заключающегося в определении степени схожести сигналов ЭЭГ с физиологическими сигналами и вычитании их из ЭЭГ с определенным весовым коэффициентом. Применяли программное обеспечение “Энцефалан-ЭЭГ”. Синхронизация “Энцефалан-ЭЭГР-19/26” с другим применяемым оборудованием осуществлялась посредством автоматической подачи метки на один из каналов, предусмотренной в программе “Энцефалан-ЭЭГ”. Зарегистрированные сигналы ЭЭГ с отметкой синхронизации экспортировались в систему Statistica и MATLAB для дальнейшего анализа. На рисунке 1 (б) представлен образец нативной записи ЭЭГ и после процедуры фильтрации.

Зарегистрированные ЭМГ, ЭЭГ и координаты антропометрических точек в системе 3D экспортировали в Statistica (StatSoft, Inc., version 10), где формировали матрицы исходных данных (X) размерностью ($I \times J$), где I – число точек (измерений в момент времени), а J – число независимых переменных (ЭМГ, ЭЭГ и др.). Дополнительно в матрице создавали переменные, позволяющие идентифицировать периоды шагательного цикла и принадлежность данных к определенному испытуемому и шагу (Moiseev et al., 2022). Все вариационные ряды были интерполированы относительно единой точки отсчета и стандартизированы к единице стандартного отклонения.

Из матриц извлекали компоненты (синергии) с помощью факторного анализа (ФА) и метода главных компонент (РСА). Исходная матрица X разлагалась на произведение двух матриц: $X = T \times P + E$, где T – матрица счетов, P – матрица нагрузок, E – матрица остатков. Матрица нагрузок несет информацию о вза-

имосвязи или независимости переменных относительно новых, формальных переменных, полученных в процессе разложения матриц, – “весовые коэффициенты”; чем выше коэффициент, тем больше связь с новой компонентой. Фактически значение коэффициента указывает на степень прямолинейности в изменениях сигнала, т.е. является мерой их синхронизма, что является характерной чертой синергии. Матрица счетов определяет временную организацию выявленных синергий и представляет собой проекции исходных данных на подпространство главных компонент – “коэффициенты активации”. Изменение коэффициентов активации на временной шкале свидетельствует о возрастании либо снижении активности синергии, обусловленном синхронной активацией ее компонентов.

Разложение матриц осуществляли в среде Statistica, используя стандартные модули “Advanced/Multivariate – PCA” и “Mult/Exploratory – Factor”. Рассматривали компоненты, имеющие собственные значения (eigenvalues) больше единицы и учитывающие не менее 10% общей дисперсии. Анализировали следующие параметры: количество извлекаемых компонент (синергий), процент общей дисперсии, учитываемый каждым фактором в общем наборе данных (VAF), весовые коэффициенты и коэффициенты активации. На первом этапе извлекали и анализировали синергетические эффекты на мышечном и кортикальном уровнях. Следующий этап предполагал многоуровневое дискретное вейвлет-преобразование сигналов ЭЭГ по каждому отведению в системе MATLAB, применяли модуль “Signal Multiresolution Analyzer” (MathWorks, Inc., USA). В итоге исходный сигнал представлялся в виде восьми независимых, пространственно ориентированных частотных каналов, вычисляемых итерационным путем (Mallat, 1989). На каждом уровне итерации осуществляется прореживание сигналов после высоко- и низкочастотной фильтрации. В результате полученные сигналы представлялись в следующих частотных диапазонах (Гц): 62.5→62.5; 30–64.5; 15.5–32; 7.5–16; 3.7–8; 1.8–4; 0.94–2; 0.1–1 (рис. 2). Полученные частотные каналы ЭЭГ по каждому отведению вместе с коэффициентами активации трех мышечных синергий формировали матрицу данных в Statistica. Из матрицы извлекали компоненты с помощью РСА. Анализировали компоненты, включающие

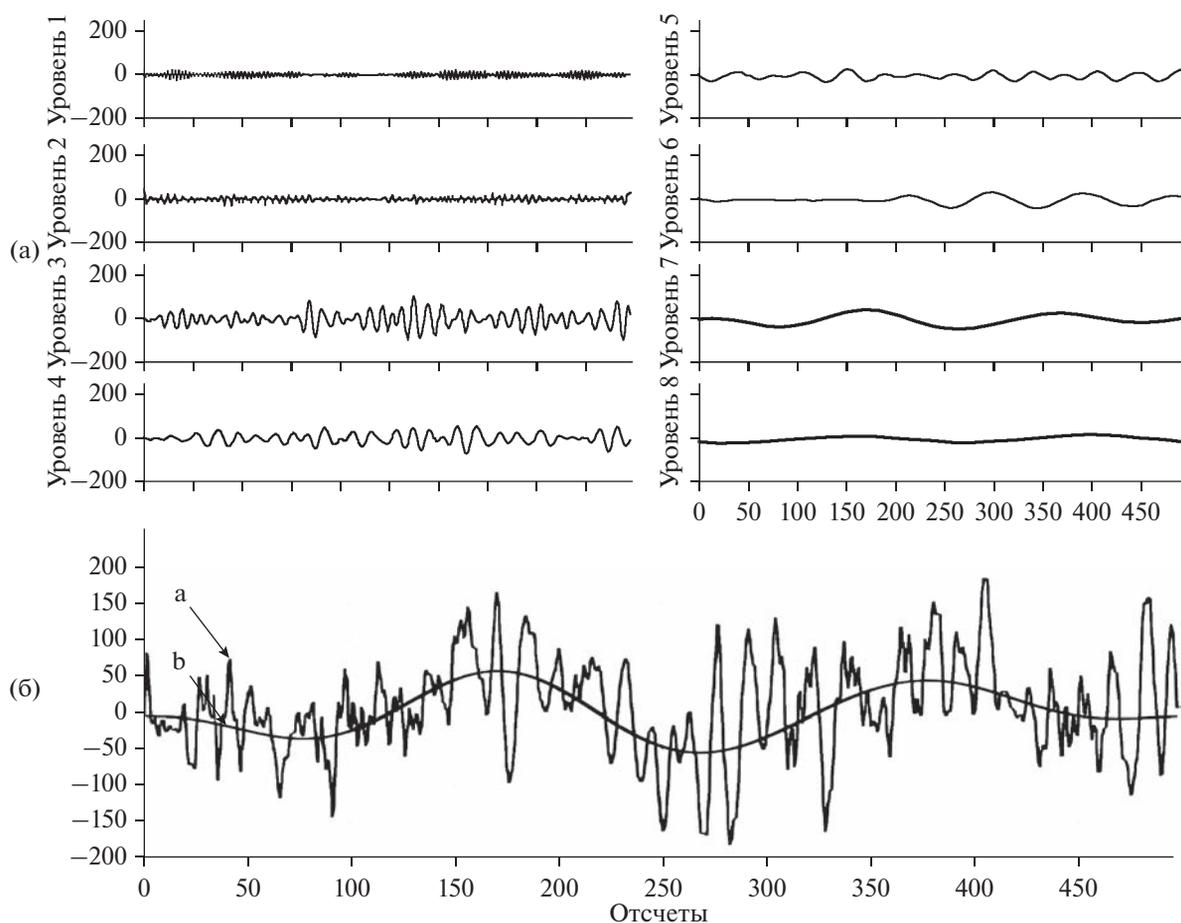


Рис. 2. Дискретное вейвлет-разложение фрагмента сигнала ЭЭГ (отведение P₄), соответствующего временному периоду полного цикла шага в условиях “горизонтальной” ходьбы. (а) – уровни разложения сигнала (уровень 1–8). (б) – исходный а и преобразованный сигнал б, включающий уровни разложения 7 и 8, соответствующие частотному диапазону 0.1–1 Гц.

Fig. 2. Fragment EEG signal decomposition (lead P₄) corresponding to the full step cycle period in conditions of “horizontal” walking. (a) – levels of signal decomposition (Level 1–8). (б) – the original a and converted signal b, including decomposition levels 7 and 8 to the frequency range of 0.1–1 Hz.

высокие весовые коэффициенты переменных мышечных синергий (более 0.7) и сопоставляли их с коэффициентами, относящимися к вейвлетам. Такой анализ позволил установить степень синхронизма сигналов ЭЭГ в различных частотных диапазонах с активацией мышечных синергий.

Математико-статистическая обработка данных выполнена в Statistica 10.0 и включала расчет среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (SE), стандартного отклонения (SD), коэффициентов вариативности (CV). Коэффициенты активации синергий сравнивали при помощи анализа максимальных значений кросскорреляционных функций с учетом смещения относительно нуля, где 1 – полное соответствие, 0 – отсутствие взаимо-

связи. К вариационным рядам, содержащим коэффициенты активации синергий, перед расчетом кросскорреляционных функций применяли простое экспоненциальное сглаживание ($\alpha = 0.01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате разложения матрицы с ЭМГ-данными было получено пять факторов – синергий, однако последние два в сумме включали менее 10% объясняемой дисперсии и поэтому не анализировались. Следует отметить, что с применением факторного анализа удавалось получить лучшее качество реконструкции исходных данных, чем при использовании метода главных компонент. Процент учтенной дисперсии в первом

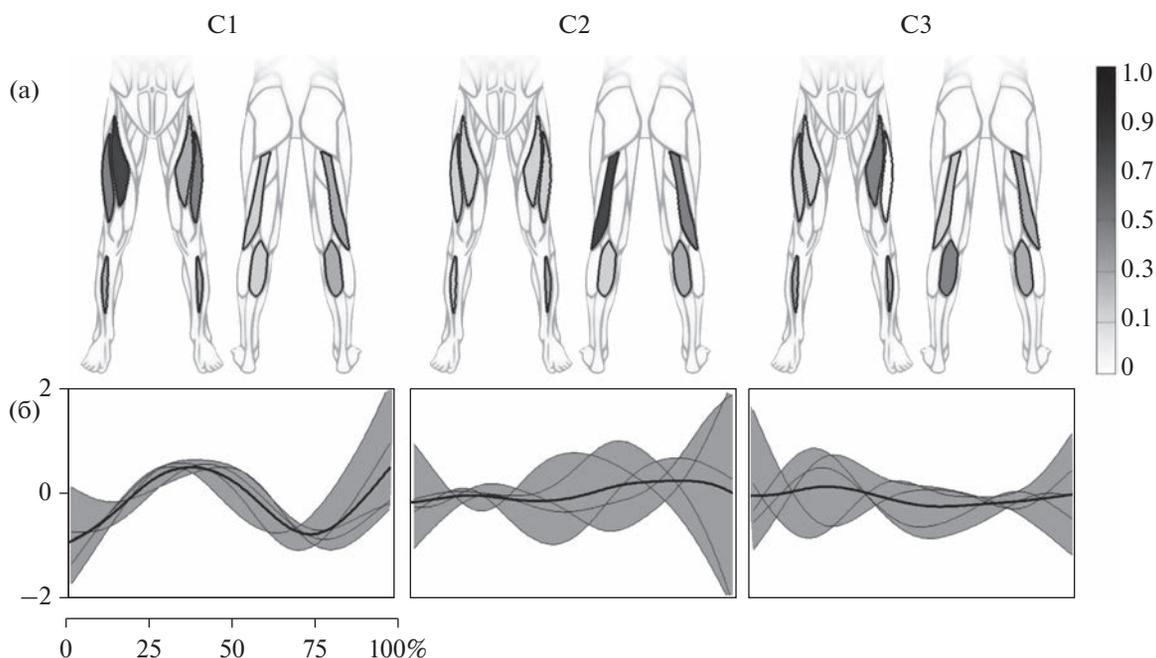


Рис. 3. Весовые коэффициенты (а) и коэффициенты активации (б) мышечных синергий при локомоторной активности. На рис. (б) по оси абсцисс – прогресс цикла шага, по оси ординат – у.е. Жирная линия – усредненный внутригрупповой паттерн, заливкой и тонкими линиями показаны некоторые внутрииндивидуальные паттерны. C1,2,3 – извлеченные компоненты (мышечные синергии) 1,2,3 соответственно.

Fig. 3. Weight coefficients (a) and activation coefficients (б) of muscle synergies during locomotor activity. In Fig. (б) on the abscissa axis is the progress of the step cycle, on the ordinate axis is the bold line is the averaged intra-group pattern, some intra-individual patterns are shown by filling and thin lines. C1,2,3 are extracted components (muscle synergies) 1,2,3, respectively.

случае составлял 74.00 ± 0.70 , $CV = 2.1\%$, во втором – 68.13 ± 0.69 , $CV = 12.6\%$. Установлено, что в структуру первой МС оказались включены в большей степени RF и VL правой ноги, они имели наибольшие весовые коэффициенты в первом выделенном факторе (рис. 3 (а)). Коэффициенты активации этой же синергии демонстрировали временной паттерн с отчетливым пиком активности во второй и четвертой четвертях билатерального цикла шага. Степень соответствия коэффициентов при многократных реализациях циклов шага в среднем по группе оценивалась как высокая – 0.73 ± 0.03 . Второй фактор включал наибольшие весовые коэффициенты BF обеих ног, а также GM правой. Сравнительно большие весовые коэффициенты в третьем факторе имели GM левой и RF правой ноги – 0.54 ± 0.04 и 0.51 ± 0.03 соответственно. Преимущественная активация названных мышц, имеющих наибольшие весовые коэффициенты в структуре второго фактора, обуславливала возрастание и снижение активности синергии, приходящиеся на середину и окончание цикла шага. Временная структура третьей синергии ха-

рактеризовалась периодическими всплесками активации в начале и конце цикла шага, а также во второй четверти (рис. 3 (б)).

В результате разложения матрицы с данными динамики электроактивности были получены три компонента, в совокупности описывающие 81.90 ± 1.88 общей дисперсии, при этом отмечалась низкая внутригрупповая вариативность извлечения компонент ($CV = 7.2\%$). Метод главных компонент в данном случае давал лучший результат в сравнении с факторным анализом, при использовании которого удавалось учесть не более 75% общей дисперсии данных. Первый выявленный компонент характеризовался выраженной кортикальной активностью в области лобного, центрального и теменного отведений правой стороны. Например, весовые коэффициенты в области F_4 составляли 0.84 ± 0.02 , а межиндивидуальная вариативность оценивалась как низкая (рис. 4 (а)). Наибольшие коэффициенты были выявлены в области Cz – 0.92 ± 0.01 . В области отведений левой стороны отмечались средние коэффициенты, не превышающие 0.63 ± 0.06 . Коэффициенты активации

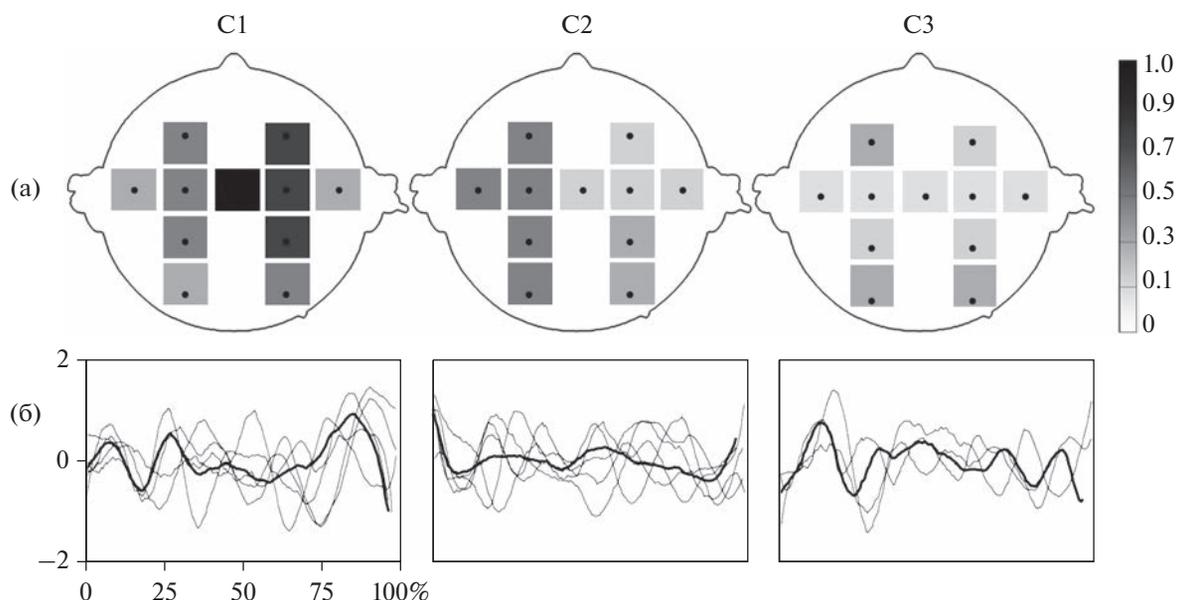


Рис. 4. Весовые коэффициенты (а) и коэффициенты активации (б) компонент, извлекаемых из данных ЭЭГ-активности в условиях локомоции. С1,2,3 – номер компонента. На рис. (б) по оси абсцисс – прогресс цикла шага, по оси ординат – у.е. Жирная линия – усредненный внутригрупповой паттерн, тонкими линиями показаны некоторые внутрииндивидуальные паттерны.

Fig. 4. Weighting coefficients (a) and activation coefficients (б) of components extracted from EEG activity data under locomotion conditions. С1,2,3 – component number. In Fig. (б) on the abscissa axis is the progress of the step cycle, on the ordinate axis is the bold line is the average intra–group pattern, thin lines show some intra–individual patterns.

первого компонента демонстрировали три выраженных пика в первой, начале второй и последней четверти локомоторного цикла. Следует отметить высокую вариативность межиндивидуальных профилей; коэффициенты кросскорреляционных функций при их сравнении не превышали 0.27, что оценивается как низкое соответствие сигналов.

Второй выделенный компонент характеризовался преимущественной активностью в области отведений ЭЭГ левой стороны. Так, весовые коэффициенты области лобно-го отведения составляли в среднем по группе 0.56 ± 0.04 . Наибольшие коэффициенты были получены в теменной и центральной областях – 0.62 ± 0.04 и 0.63 ± 0.04 соответственно. В области отведений правой стороны коэффициенты не превышали 0.40 ± 0.03 . Коэффициенты активации в данном компоненте демонстрировали спад активности в начале и возрастание в конце цикла шага. Отмечались всплески активности на границе перехода между первой и второй четвертями, а также в середине цикла шага (рис. 4 (б)). Коэффициенты кросскорреляционных функций при сравнении межиндивидуальных паттернов

временной активации в данном компоненте свидетельствовали о низком соответствии сигналов – не более 0.20 ± 0.03 . В третьем компоненте преимущественно отмечались низкие весовые коэффициенты, не превышающие 0.3. В затылочных отведениях и лобном отведении левой стороны были выявлены средние коэффициенты. Коэффициенты активации третьего компонента демонстрировали пик активности в начале цикла шага и два в последней его четверти (рис. 4 (б)).

Исходя из задач исследования был выполнен анализ синхронизации корковых сигналов в разных частотных диапазонах с активностью мышечных синергий. Такой анализ предполагал выделение основных компонент из матрицы данных, содержащей коэффициенты активации ранее выявленных трех мышечных синергий и ЭЭГ-сигналы в разных частотных диапазонах для каждого из регистрируемых отведений. В результате разложения такой матрицы были получены два компонента, включающие средние или высокие весовые коэффициенты переменных – отведений ЭЭГ в разных частотных диапазо-

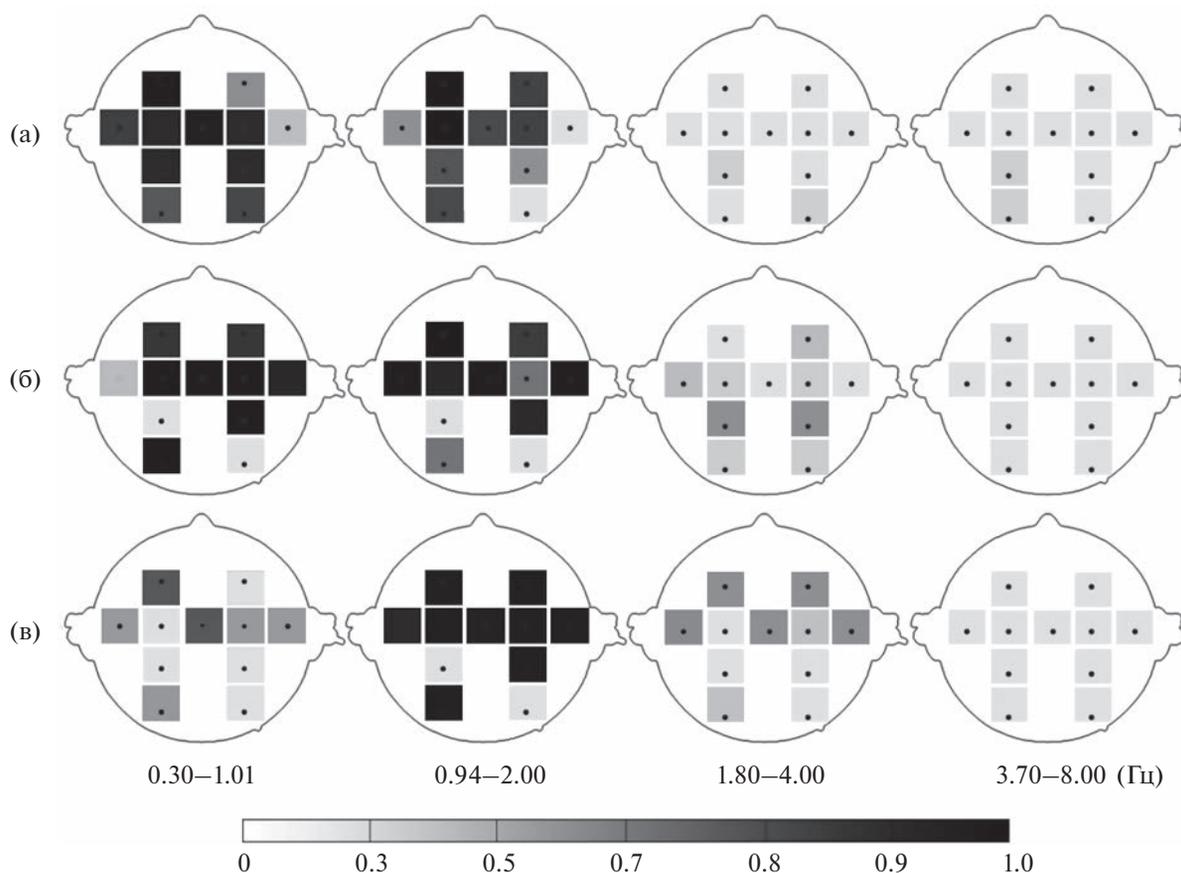


Рис. 5. Весовые коэффициенты первого компонента, полученного при разложении матрицы, включающей коэффициенты активации мышечных синергий и вейвлеты по отведениям ЭЭГ. (а), (б), (в) – мышечные синергии 1, 2, 3.

Fig. 5. The weight coefficients of the first component obtained by decomposition of the matrix, which includes the coefficients of activation of muscle synergies and wavelets by EEG leads. (a), (b), (v) – muscle synergies 1, 2, 3.

нах и коэффициентов активации мышечных синергий, что позволило установить степень их синхронизации. Так, обнаружена высокая степень синхронизации ЭЭГ-активности с первой мышечной синергией в двух частотных диапазонах (рис. 5). Наибольшие коэффициенты в диапазоне 0.30–1.01 Гц были получены в центральных, теменных, а также лобной и средневисочной областях левой стороны. Здесь весовые коэффициенты превышали 0.9. В диапазоне 0.94–2.00 Гц наибольшие коэффициенты регистрировались в лобной области левой (0.84 ± 0.04) и правой (0.93 ± 0.03) стороны. В центральных областях обеих сторон, а также затылочной и средневисочной левой установлены высокие коэффициенты – более 0.78. В диапазонах частот от 1.80 до 4.00 Гц и от 3.70 до 8.00 Гц весовые коэффициенты составляли не более 0.34. Частотные диапазоны, в которых регистрировались весо-

вые коэффициенты менее 0.30, здесь и далее не рассматривались.

Со второй мышечной синергией была установлена высокая степень синхронизма, преимущественно в центральных и лобных областях. Например, в частотном диапазоне от 0.30 до 1.01 Гц, в центральных областях коэффициенты составляли 0.92 ± 0.14 и 0.92 ± 0.09 соответственно. В диапазоне 0.94–2.00 Гц синхронизация ЭЭГ-активности отмечена в центральных, лобных и средневисочных областях (рис. 5 (б)). В других рассматриваемых частотных диапазонах коэффициенты не превышали 0.54. При рассмотрении синхронизации корковой активности с третьей мышечной синергией были выявлены высокие весовые коэффициенты в лобных, центральных и средневисочных областях, достигающие 0.98 (рис. 5 (в)).

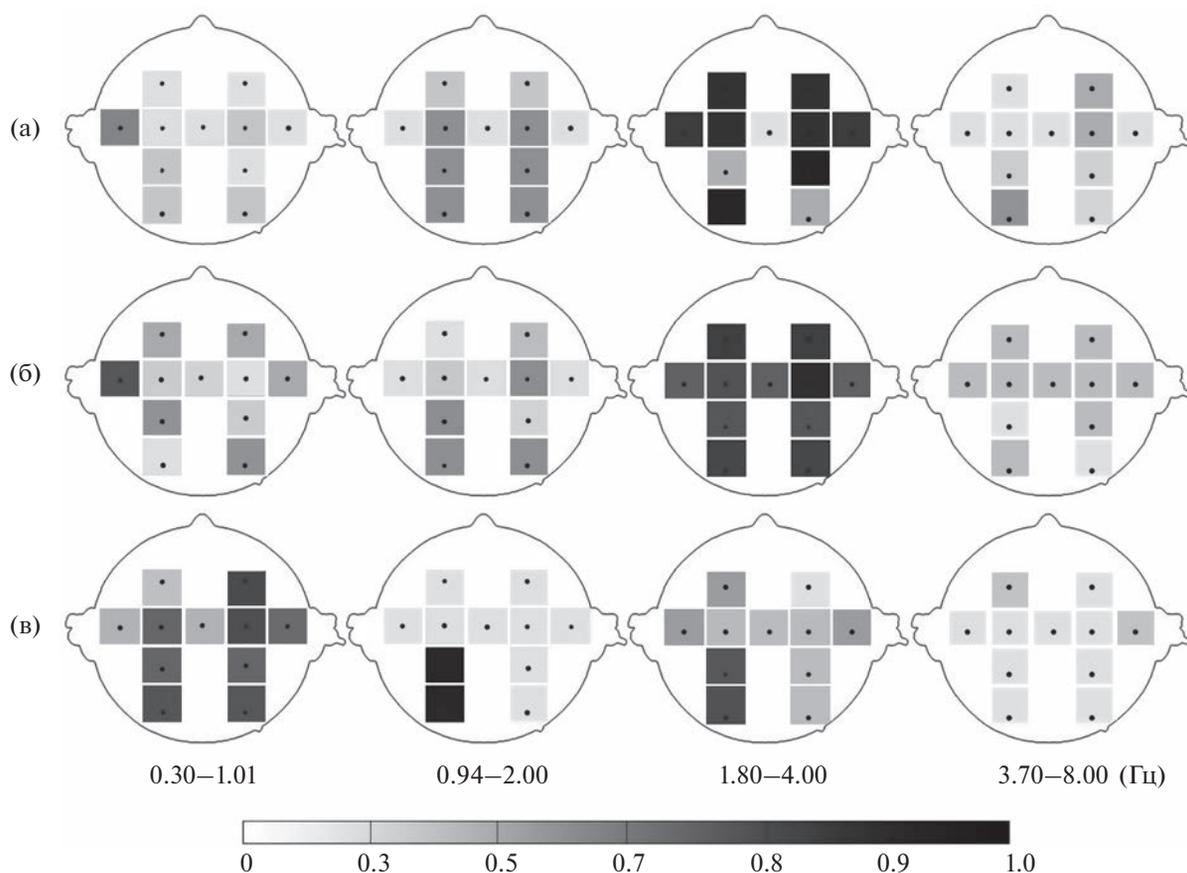


Рис. 6. Весовые коэффициенты второго компонента, полученного при разложении матрицы, включающей коэффициенты активации мышечных синергий и вейвлеты по отведениям ЭЭГ. (а), (б), (в) – мышечные синергии 1, 2, 3.

Fig. 6. The weighting coefficients of the second component obtained by decomposing the matrix, which includes the coefficients of activation of muscle synergies and wavelets by EEG leads. (a), (b), (v) – muscle synergies 1, 2, 3.

Второй выделенный компонент демонстрировал высокую синхронизацию корковой активности с мышечными синергиями в большей степени в диапазоне 1.80–4.00 Гц (рис. 6). С первой мышечной синергией были обнаружены высокие весовые коэффициенты в области лобных отведений – 0.82 ± 0.14 и 0.78 ± 0.09 соответственно, а также центральных отведений – 0.94 ± 0.04 и 0.96 ± 0.05 . Средневисочные области коры также демонстрировали высокую степень синхронизма с мышечными синергиями – более 0.82. Также были отмечены высокие весовые коэффициенты в области теменного правой (0.96 ± 0.04) и затылочного отведения левой стороны – 0.94 ± 0.06 . Со второй мышечной синергией среднюю степень синхронизма демонстрировала ЭЭГ-активность в области практически всех отведений, однако в большей степени она была выражена в лобных – 0.81 ± 0.11 и $0.89 \pm$

± 0.09 , а также центральной области правой стороны – 0.89 ± 0.04 (рис. 6 (б)). С третьей мышечной синергией высокий синхронизм ЭЭГ-сигналов отмечен в частотном диапазоне 0.94–2.00 Гц в области центрального и средневисочного отведения правой стороны – более 0.92. Высокие весовые коэффициенты в диапазоне от 0.72 до 0.84 были также зарегистрированы в области лобного отведения правой стороны, центральных, теменных, затылочных, а также средневисочного правой стороны (рис. 6 (в)).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установление мышечных синергий методами факторизации данных – общепринятая практика, и чаще всего при рассмотрении локомоций выделяют от трех до пяти. Такое количество извлекают практически из любого набора исходных ЭМГ, регистрируемых как

билатерально, так и с одной стороны тела (Ivanenko et al., 2006; Hug et al., 2010; Santuz et al., 2018). Временной профиль таких образований, как правило, имеет четкую структуру, описывающую большую часть дисперсии ЭМГ-данных, и низкую вариативность, даже при межиндивидуальном рассмотрении. Весовые же коэффициенты и векторы мышечных синергий (состав и соотношение мышечных активаций внутри каждой синергии) оказываются более вариативными и в большей степени зависят от применяемого метода факторизации данных. В нашем исследовании установлено пять мышечных модулей с применением факторного анализа. Метод главных компонент при анализе МС оказывался менее эффективным. Коэффициенты активации первой мышечной синергии имели высокую воспроизводимость и хорошо различимые пики активации во второй и четвертой четвертях цикла шага. Чаще всего количество мышц, имеющих высокие весовые коэффициенты внутри выявляемых модулей, не превышало двух, что, вероятно, объясняется исходным набором мышц и особенностями алгоритма извлечения компонент.

Временная структура локомоции, представленная профилями активации мышц, действовавших в цикле шага, как правило, демонстрирует фундаментальные профили активации, определяемые биомеханической структурой локомоции. Чаще такие профили имеют один или два выраженных пика, приходящиеся на периоды цикла шага, где необходимо проявление больших мышечных усилий, например, при изменении направления движений (DeMarchis et al., 2015). В этом аспекте полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Можно заметить, что пики активности МС приходились на периоды смены направления движений нижних конечностей, т.е. в крайних положениях плюсневых антропометрических точек при максимальном разведении стоп. Также отмечалась преимущественная активация мышц, формирующих стереотипный локомоторный паттерн. Например, BF и VL правой нижней конечности имели высокие весовые коэффициенты в первой МС, и их активация была сопоставима во времени со сгибанием в тазобедренном суставе, приходящимся на первую и вторую четверть цикла шага. Коэффициенты активации первой синергии в этот же временной отрезок указывали на возрас-

тание активности синергии (отмечался пик активации).

При рассмотрении вклада активности скелетных мышц в синергии, как правило, отмечаются некоторые различия при выполнении схожих двигательных задач в разных условиях, таких как ходьба по тредбану и по полу, ходьба в нестандартных условиях, с погружением в воду и т.п. (Santuz et al., 2018; Mileti et al., 2020; Mehryar et al., 2020; Yokoyama et al., 2021; Saito et al., 2021). Отчасти такие различия обусловлены применением различных методов извлечения синергий, а также самим набором исходных ЭМГ, включенных в анализ. Большое значение также имеет предварительная обработка электромиограммы, поскольку различные параметры фильтрации влияют на качество реконструкции данных. Помимо вычислительных аспектов, различный состав мышечных синергий, определяемый весовыми коэффициентами в структуре извлекаемых компонент, может быть обусловлен применением различных тактик построения движений в ЦНС (Гельфанд и др., 1962).

Исходя из концепции синергизма, количество управляющих модулей априори должно быть меньше, чем количество управляемых, а их общее число может отражать сложность системы управления. Подход с выделением компонент методами факторизации данных для изучения кортикальной активности не является новым. Известны попытки определения синхронизации нейрональной активности удаленных частей коры головного мозга (Overduin et al., 2015; Yoshimura et al., 2017). Анализ независимых компонент был применен для разделения сигналов ЭЭГ на независимые источники, демонстрирующие синхронизацию активности различных участков мозга при ходьбе по ровной и наклонной поверхности (Bradford et al., 2016). Следует отметить, что, независимо от количества используемых отведений, при разложении сигналов ЭЭГ на компоненты выявляется не более трех, причем это справедливо при рассмотрении как дискретных, так и циклических движений.

Нами были выявлены два компонента, первый из которых преимущественно включал активность лобной, центральной и теменной областей коры правой стороны. Второй компонент характеризовался синхронизацией кортикальной активности в области отведений левой стороны, где были получены наибольшие весовые коэффициен-

ты. Одним из свойств метода главных компонент является ортогональность, т.е. независимость главных компонент, в связи с чем структура компонент может указывать на разные, независимые процессы. В нашем случае синхронизация активности в различных областях коры левой (компонент 1) и правой стороны (компонент 2), вероятно, связана с попеременной активацией мышц сгибателей и разгибателей контралатеральной конечности в процессе локомоции. Это легко проследить на ЭМГ, анализируя пачечную активность, например, двуглавой мышцы бедра правой и прямой мышцы бедра левой ноги. Схожие результаты были показаны с помощью анализа когерентности между моторной корой и мышечными группами контралатеральной конечности (Zandvoort et al., 2019). Также было продемонстрировано ритмическое увеличение мощности спектра ЭЭГ левого и правого полушарий, связанное с попеременной активацией локомоторных мышц (Roeder et al., 2018; Bourguignon et al., 2019).

Нами были получены данные, свидетельствующие о синхронизации активности в различных областях билатеральной коры. Вероятно, такие закономерности обусловлены спецификой выполнения локомоции в условиях гравитационной разгрузки и связанными с этим особенностями рецепторной сигнализации. Так, афферентация от опорных зон стопы в горизонтальной вывеске практически отсутствует. Отсутствует или искажено восприятие перемещения тела в пространстве, получаемое на основе сигналов от рецепторов вестибулярного аппарата, зрительного и слухового анализаторов. Все это создает специфический набор афферентных сигналов от разных рецепторов, отличающийся от такового при естественной ходьбе в вертикальном положении. Соответственно, в обработке такой информации могут быть задействованы не только моторная часть коры, но и ассоциативная, зрительная и сенсомоторная области.

Одним из широко распространенных методов оценки кортико-мышечного взаимодействия является анализ когерентности, отражающий явление синхронизма в частотной области (Кулаичев, 2009). В нашей работе не применялся когерентный анализ как таковой. Мы рассматривали взаимосвязь вейвлет-преобразованных сигналов ЭЭГ (вейвлетов) с параметрами временной структуры (коэффициентами активации) мышечных синергий. По сути это сопоставление и поиск

синхронизма во временной области, а не в частотной, даже принимая во внимание то, что в качестве исходных сигналов выступали временные ряды ЭЭГ, представленные в различных частотных диапазонах. Поэтому результаты, оцененные в парадигме когерентности, могут иметь отличия от полученных другими методами (или комбинацией методов), поскольку представляют собой разные процессы, реализуемые в частотной и временной областях. Кроме того, есть мнение, что анализ когерентности сигналов не дает возможности прямого определения центрального управляющего сигнала к мышцам и, наоборот, сенсомоторного сигнала с периферии к мозгу, а является лишь мерой синхронизма (Курганская и др., 2020; Yang et al., 2018). С применением спектрального анализа ЭМГ-сигналов была показана высокая межмышечная когерентность в низкочастотных диапазонах (0–5 Гц, 5–20 Гц) при выполнении постуральных задач (Danna-Dos-Santos et al., 2015). Значительная межмышечная когерентность в альфа-, бета- и гамма-диапазонах во время ходьбы позволила заключить, что координация верхних и нижних конечностей имеет общие корковые механизмы (Weersink et al., 2021). Высокая когерентность ЭМГ-сигналов, выявляемая в тех же основных диапазонах кортикальной активности при локомоциях и при выполнении постуральных задач, может рассматриваться как доказательство центрального управления мышечной активностью путем синхронизации корковых сигналов и деятельности спинальных мотонейронов (Mima et al., 1999). Основываясь на результатах анализа когерентности, была выявлена медленная корковая циклическая активность, схожая с генерируемой спинальными генераторами при локомоциях (Hall et al., 2014).

Нами была показана синхронизация активности некоторых областей коры и выявленных мышечных синергий, преимущественно в трех частотных диапазонах: 0.30–1.01, 0.94–2.00 и 1.80–4.00 Гц. Поскольку, как уже отмечалось нами ранее, выделяемые методами факторизации компоненты отражают независимо протекающие процессы, полученные нами данные о пространственно-временном структурировании кортикальной активности могут свидетельствовать о корковом управлении мышечными синергиями двумя путями. Первый включает управление двумя мышечными синергиями, синхронизируя актив-

ность нескольких областей коры в частотном диапазоне от 0.30 до 2.00 Гц. Второй включает управление двумя синергиями в диапазоне от 1.80 до 4.00 Гц и одной — в диапазоне 0.30–1.01 Гц. В других частотных диапазонах синхронизации кортикальной активности с мышечными синергиями практически не наблюдается.

Несмотря на то, что низкочастотная корковая активность традиционно соотносится с состоянием глубокого сна, в ряде работ были получены результаты, показывающие возрастание корковой активности в дельта-диапазоне (0.2–4 Гц) в центрально-лобной, центральной и теменной областях при изменении сенсорных и постуральных условий выполнения двигательной задачи (Ozdemir et al., 2017). Отмечен высокий вклад дельта-ритмов ЭЭГ в регуляцию мышечной активности (Nakanishi et al., 2013, 2014). Используя метод электрокортикографии, в экспериментах на приматах удалось классифицировать намерение к движению (траектория движения руки), при этом частотные полосы 1.5–4 и 50–90 Гц внесли наибольший вклад в декодирование сигналов ЭЭГ (Shin et al., 2012). Активация локомоторных мышц при ходьбе по тредбану коррелировала с медленными корковыми волнами, причем точность декодирования для групп мышц оказывалась выше, чем для отдельных мышц (Yokoyma et al., 2019). Таким образом, есть основания полагать, что корковые сигналы в низкочастотном диапазоне могут иметь непосредственное отношение к управлению мышечными синергиями.

Кроме того, известно, что в управлении циклической активностью могут быть использованы два независимых механизма. Первый определяет соотношение мышц и мышечных групп (возможно, синергий), задействованных в движении, — паттернообразующий, второй принимает участие в формировании последовательности мышечной активации и определяет временную структуру локомоторного цикла — ритмогенерирующий (Churchland et al., 2012; Hogan, Sternad, 2007). Коэффициенты активации и весовые коэффициенты мышечных синергий, получаемые при разложении матриц методами факторизации, могут отражать работу названных механизмов. Несмотря на то, что данные механизмы были рассмотрены на спинальном уровне, вполне вероятно, что они могут быть задействованы и на других уровнях ЦНС, в том числе и на кортикальном. Так, ритмогенерирующий механизм мо-

жет обеспечивать синхронизацию корковых ритмов и нейрональных сетей спинного мозга. В этом случае сочетанное изменение сигналов, регистрируемых на разных уровнях ЦНС, может являться отражением централизованного управления.

ВЫВОДЫ

Управление структурой движений в условиях горизонтальной вывески нижних конечностей преимущественно реализуется посредством трех мышечных синергий. Их пространственно-временная структура демонстрирует фундаментальные профили активации, определяемые биомеханической структурой локомоции в таких условиях.

Синхронизация активности моторной, ассоциативной, зрительной и сенсомоторной областей билатеральной части коры обусловлена спецификой выполнения локомоции в условиях гравитационной разгрузки и связанными с этим особенностями рецепторной сигнализации. Выявленные компоненты, свидетельствующие о синхронизации различных областей коры правой и левой стороны, могут отражать процессы управления, связанные с контролем попеременной активации мышц сгибателей и разгибателей контралатеральной конечности в процессе локомоции.

Данные о пространственно-временном структурировании корковой активности свидетельствуют о раздельном управлении мышечными синергиями посредством синхронизации кортикальных команд и временной организации мышечных синергий в частотных диапазонах от 0.30 Гц до 8.00 Гц. Такие закономерности могут отражать работу ритмогенерирующего механизма, задействованного в управлении циклической активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бернштейн Н.А.* Физиология движений и активность. М.: Наука, 1990. 496 с.
- Гельфанд И., Цетлин М.* О некоторых способах управления сложными системами. УМН. 1962. 17 (1): 3–25.
- Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С.* Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы. Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2004. 90 (5): 507–521.
- Гурфинкель В.С., Левик Ю.С., Казенников О.В., Селионов В.А.* Существует ли генератор шага-

- тельных движений у человека? Физиология человека. 1998. 24 (3): 42–50.
- Кулаичев А.П. Об информативности когерентного анализа в исследованиях ЭЭГ. Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2009. 59 (6): 757–767.
- Курганская М.Е., Бобров П.Д., Фролов А.А., Семенова Е.И. Кортикомышечное взаимодействие при реальном и воображаемом движении кисти руки. Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. 70 (6): 738–751.
- Моисеев С.А. Пространственно-временные паттерны межмышечного взаимодействия при локомоциях, вызванных чрескожной электрической стимуляцией спинного мозга. Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2022. 58 (6): 94–102.
- Amundsen Huffmaster S.L., Van Acker G.M. 3rd, Luchies C.W., Cheney P.D. Muscle synergies obtained from comprehensive mapping of the primary motor cortex forelimb representation using high-frequency, long-duration ICMS. J. Neurophysiol. 2017. 118 (1): 455–470.
- Bourguignon M., Jousmäki V., Dalal S.S., Jerbi K., De Tiège X. Coupling between human brain activity and body movements: Insights from non-invasive electromagnetic recordings. Neuroimage. 2019. 203: 116177.
- Bradford J.C., Lukos J.R., Ferris D.P. Electrocortical activity distinguishes between uphill and level walking in humans. J. Neurophysiol. 2016. 115 (2): 958–966.
- Churchland M.M., Cunningham J.P., Kaufman M.T., Foster J.D., Nuyujukian P., Ryu S.I., Shenoy K.V. Neural population dynamics during reaching. Nature. 2012. 487 (7405): 51–6.
- Danna-Dos-Santos A., Degani A.M., Boonstra T.W. The influence of visual information on multi-muscle control during quiet stance: a spectral analysis approach. Exp Brain Res. 2015. 233 (2): 657–669.
- De Marchis C., Severini G., Castronovo A.M., Schmid M., Conforto S. Intermuscular coherence contributions in synergistic muscles during pedaling. Exp Brain Res. 2015. 233 (6): 1907–19.
- De Vries I.E., Daffertshofer A., Stegeman D.F., Boonstra T.W. Functional connectivity in the neuromuscular system underlying bimanual coordination. J Neurophysiol. 2016. 116 (6): 2576–2585.
- Frère J. Spectral properties of multiple myoelectric signals: New insights into the neural origin of muscle synergies. Neuroscience. 2017. 355: 22–35.
- Gerasimenko Y.P., Lu D.C., Modaber M., Zdurowski S., Gad P., Sayenko D.G., Morikawa E., Haakana P., Ferguson A.R., Roy R.R., Edgerton V.R. Noninvasive Reactivation of Motor Descending Control after Paralysis. J. Neurotrauma. 2015. 32 (24): 1968–80.
- Gorodnichev R.M., Pivovarova E.A., Puhov A., Moiseev S.A., Gerasimenko Y.P., Savochin A.A., Moiseev S.A., Chsherbakova N.A., Kilimnik V.A., Selionov V.A., Kozlovskaya I.B., Edgerton V.R. Transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord: a noninvasive tool for the activation of stepping pattern generators in humans. Human Physiology. 2012. 38 (2): 158–167.
- Hall T.M., de Carvalho F., Jackson A. A common structure underlies low-frequency cortical dynamics in movement, sleep, and sedation. Neuron. 2014. 83 (5): 1185–99.
- Hogan N., Sternad D. On rhythmic and discrete movements: reflections, definitions and implications for motor control. Exp. Brain Res. 2007. 181 (1): 13–30.
- Hug F., Turpin N.A., Couturier A., Dorel S. Consistency of muscle synergies during pedaling across different mechanical constraints. J. Neurophysiol. 2011. 106 (1): 91–103.
- Ivanenko Y.P., Poppele R.E., Lacquaniti F. Motor control programs and walking. Neuroscientist. 2006. 12 (4): 339–48.
- Latash M. Motor synergies and the equilibrium-point hypothesis. Motor Control. 2010. 14 (3): 294–322.
- Mallat S.G. “A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation,” in IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. 1989. 11 (7): 674–693.
- Mehryar P., Shourijeh M., Rezaeian T., Khandan A.R., Messenger N., O’Connor R., Farahmand F., Dehghani-Sanij A. Differences in muscle synergies between healthy subjects and transfemoral amputees during normal transient-state walking speed. Gait Posture. 2020. 76: 98–103.
- Mileti I., Serra A., Wolf N., Munoz-Martel V., Ekizos A., Palermo E., Arampatzis A., Santuz A. Muscle activation patterns are more constrained and regular in treadmill than in overground human locomotion. Front Bioeng Biotechnol. 2020. 8: 581619.
- Mima T., Hallett M. Corticomuscular coherence: a review. J. Clin. Neurophysiol. 1999. 16 (6): 501–511.
- Moiseev S., Pukhov A., Mikhailova E., Gorodnichev R. Methodological and computational aspects of extracting extensive muscle synergies in moderate-intensity locomotions. J. Evol. Biochem Phys. 2022. 58: 88–97.
- Nakanishi Y., Yanagisawa T., Shin D., Chen C., Kambara H., Yoshimura N., Fukuma R., Kishima H., Hirata M., Koike Y. Decoding fingertip trajectory from electrocorticographic signals in humans. Neurosci Res. 2014. 85: 20–7.
- Nakanishi Y., Yanagisawa T., Shin D., Fukuma R., Chen C., Kambara H., Yoshimura N., Hirata M., Yoshimine T., Koike Y. Prediction of three-dimensional arm trajectories based on ECoG signals recorded from human sensorimotor cortex. PLoS One. 2013. 8 (8): e72085.
- Overduin S.A., d’Avella A., Roh J., Carmena J.M., Bizzi E. Representation of Muscle Synergies in the Primate Brain. J. Neurosci. 2015. 35 (37): 12615–24.

- Ozdemir R.A., Contreras-Vidal J.L., Paloski W.H.* Cortical control of upright stance in elderly. *Mech Ageing Dev.* 2018. 169: 19–31.
- Pei D., Olikkal P., Adali T., Vinjamuri R.* Reconstructing Synergy-Based Hand Grasp Kinematics from Electroencephalographic Signals. *Sensors (Basel)*. 2022. 22 (14): 5349.
- Reyes A., Laine C.M., Kutch J.J., Valero-Cuevas F.J.* Beta Band Corticomuscular Drive Reflects Muscle Coordination Strategies. *Front Comput Neurosci.* 2017. 11: 17.
- Roeder L., Boonstra T.W., Smith S.S., Kerr G.K.* Dynamics of corticospinal motor control during overground and treadmill walking in humans. *J. Neurophysiol.* 2018. 120 (3): 1017–1031.
- Saito H., Yokoyama H., Sasaki A., Kato T., Nakazawa K.* Flexible recruitments of fundamental muscle synergies in the trunk and lower limbs for highly variable movements and postures. *Sensors (Basel)*. 2021. 21 (18): 6186.
- Santuz A., Ekizos A., Janshen L., Mersmann F., Bohm S., Baltzopoulos V., Arampatzis A.* Modular Control of Human Movement During Running: An Open Access Data Set. *Front Physiol.* 2018. 9: 1509.
- Shin D., Watanabe H., Kambara H., Nambu A., Isa T., Nishimura Y., Koike Y.* Prediction of muscle activities from electrocorticograms in primary motor cortex of primates. *PLoS One.* 2012. 7 (10): e47992.
- Weersink J.B., de Jong B.M., Halliday D.M., Maurits N.M.* Intermuscular coherence analysis in older adults reveals that gait-related arm swing drives lower limb muscles via subcortical and cortical pathways. *J. Physiol.* 2021. 599 (8): 2283–2298.
- Yang Y., Dewald J., Van der Helm F., Schouten A.C.* Unveiling neural coupling within the sensorimotor system: directionality and nonlinearity. *Eur. J. Neurosci.* 2018. 48 (7): 2407–2415.
- Yarossi M., Brooks D.H., Erdoğmuş D., Tunik E.* Similarity of hand muscle synergies elicited by transcranial magnetic stimulation and those found during voluntary movement. *J. Neurophysiol.* 2022. 128 (4): 994–1010.
- Yokoyama H., Kaneko N., Ogawa T., Kawashima N., Watanabe K., Nakazawa K.* Cortical Correlates of Locomotor Muscle Synergy Activation in Humans: An Electroencephalographic Decoding Study. *iScience.* 2019. 15: 623–639.
- Yokoyama H., Kato T., Kaneko N., Kobayashi H., Hoshino M., Kokubun T., Nakazawa K.* Basic locomotor muscle synergies used in land walking are finely tuned during underwater walking. *Sci Rep.* 2021. 16; 11 (1): 18480.
- Yoshimura N., Tsuda H., Kawase T., Kambara H., Koike Y.* Decoding finger movement in humans using synergy of EEG cortical current signals. *Sci. Rep.* 2017. 7 (1): 11382.
- Zandvoort C.S., Van Dieën J.H., Dominici N., Daffertshofer A.* The human sensorimotor cortex fosters muscle synergies through cortico-synergy coherence. *Neuroimage.* 2019. 199: 30–37.

SPATIO-TEMPORAL PATTERNS OF CORTICAL-MUSCULAR INTERACTION DURING LOCOMOTION

S. A. Moiseev^{a, #} and R. M. Gorodnichev^a

^a*Velikiye Luki State Academy of Physical Education and Sports, Velikiye Luki, Russia*

[#]*e-mail: sergey_moiseev@vlgafc.ru*

The paper considers the synergetic effects manifested at the cortical and muscular levels during locomotor activity showed in conditions of horizontal hanging of the lower extremities. The analysis of the synergies' spatio-temporal structure was carried out using the data matrix factorization methods. It was found out the control of the movements' structure is mainly realized through the three muscle synergies. The activity synchronization of the motor, associative, visual and sensorimotor regions of the cortex bilateral part is due to the specifics of performing locomotion in conditions of gravitational unloading and the associated features of receptor signaling. The identified components indicating synchronization of different areas of the right and left cortex may reflect the control processes associated with the control of alternate activation of the flexor and extensor muscles of the contralateral limb during locomotion. The data on the cortical activity spatial-temporal structuring indicate the separate management of muscle synergies through synchronization of cortical commands and the temporary organization of muscle synergies in the frequency ranges 0.30 to 8.00 Hz. Such patterns may reflect the activity of the rhythm-generating mechanism involved in the management of cyclic locomotor activity.

Keywords: muscle synergies, cortical control locomotion, cortical-muscular interaction

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

УДК 57.024

**ОСОБЕННОСТИ УДЕРЖАНИЯ В РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ ЦВЕТНЫХ
И МОНОХРОМНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ У ОБЕЗЬЯН *MACACA MULATTA***

© 2023 г. Д. Н. Подвигина^{1, 2, *}, Л. Е. Иванова¹, А. К. Хараузов¹

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

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: daria-da@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.12.2022 г.

После доработки 09.06.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

В поведенческих экспериментах исследовали способность макак-резусов к удержанию в рабочей памяти зрительных объектов, различающихся по форме, по цвету, либо по сочетанию этих признаков. Шесть самцов макак-резусов выполняли задачу отсроченного сопоставления с образцом, где образцами служили три геометрические фигуры из набора стимулов. В первой серии экспериментов это были разноцветные фигуры разной формы, во второй – круги разных цветов, в третьей – монохромные изображения различных фигур из набора стимулов. При использовании обоих признаков для удержания в памяти объектов обезьяны продемонстрировали максимальный результат, а задачу сопоставления по цвету выполняли в целом лучше задачи сопоставления по форме. Последний результат расходится с данными ряда работ, где в аналогичных экспериментах, но с одним образцом для запоминания, была продемонстрирована противоположная тенденция. Причиной этого может быть смещение фокуса внимания от локальных признаков (контуры фигур) к глобальным (цвет) при запоминании информации в условиях большей нагрузки на рабочую память в нашем исследовании.

Ключевые слова: макаки-резусы, задача отсроченного сравнения с образцом, рабочая память, форма и цвет

DOI: 10.31857/S004446772305009X, EDN: VWXYOS

Макаки-резусы являются наиболее популярной животной моделью для исследования когнитивных функций и их нарушений в результате различных патологий центральной нервной системы. Существует ряд стандартизированных методик исследования различных когнитивных процессов, применяемых как на людях, так и на животных. Одним из таких методов является задача отсроченного сравнения с образцом (delayed matching-to-sample task, DMTS), позволяющая исследовать особенности рабочей памяти и внимания. Задачи такого типа позволили установить роль гиппокампа, префронтальной и медиальной височной коры в процессах кратковременной памяти, контроля и внимания, и в исследованиях на приматах используются параллельно с регистрацией активности нейронов или при удалении определенных участков мозга, чтобы выявить их роль в обеспечении той или

иной функции (Бондарь и др., 2018; Fuster, 2019). Для корректной трактовки получаемых результатов и их экстраполяции на людей необходимо в поведенческих экспериментах установить соответствие результатов выполнения данных задач людьми и макаками-резусами.

Процессы памяти и внимания в последнее время все чаще рассматриваются в тесной взаимосвязи с перцептивными процессами. Обсуждается не только влияние высокоуровневых процессов на восприятие, но и наоборот, наличие восходящих влияний на внимание и память со стороны восприятия (Kosilo et al., 2022). В литературе можно найти множество свидетельств параллельной перцептивной обработки информации о различных признаках зрительных объектов, например, таких, как цвет и форма (Livingstone, Hubel, 1987; Viviani, Auzoz, 2001; Hitch et al., 2020), а также их относительно независимого хранения в рабо-

чей памяти как у людей, так и у других приматов (Christophel et al., 2017). Это, в свою очередь, может сказываться на некоей неравнозначности данных признаков в ходе выполнения различных когнитивных задач со зрительными объектами. Так, например, есть сведения о том, что в задачах на переключение внимания между этими признаками наблюдаются некоторые “сдвиги” (biases) в сторону предпочтения одного из этих двух признаков, причем направление данной тенденции зависит от возраста и наличия неврологических нарушений (Prevor, Diamond, 2005; Ellefson et al., 2006). В недавнем сравнительном исследовании (Mansouri et al., 2020) было показано, что при выполнении заданий на переключение внимания люди успешнее переключаются с задачи сопоставления объектов по форме на задачу сопоставления по цвету, чем наоборот. Причем авторы впервые показали, что данная тенденция имеет противоположное направление у макак-резусов, которые демонстрировали предпочтение в отношении формы. Эта тенденция для макак-резусов была продемонстрирована и в других схожих задачах (Ghasemian et al., 2021).

У людей предпочтение в отношении цвета было обнаружено при выполнении задач на рабочую память: так, в работе (Allen et al., 2006), одним из соавторов которой является создатель популярной модели рабочей памяти Алан Бэддели, было показано, что при запоминании нескольких зрительных объектов по одному из признаков (цвет или форма) испытуемые демонстрировали лучший результат при запоминании цвета фигур. Интересно, что в похожем задании (запоминание геометрических фигур по форме и цвету) макаки-резусы продемонстрировали обратную тенденцию – больший процент правильных ответов при запоминании формы (Fehring et al., 2022). Однако авторы этой недавно вышедшей работы использовали задание на запоминание одной фигуры, в отличие от эксперимента (Allen et al., 2006), где люди должны были удержать в памяти четыре объекта, то есть нагрузка на рабочую память у обезьян была гораздо ниже.

Целью нашей работы было проверить в поведенческих экспериментах, наблюдается ли у макак-резусов предпочтение отдельных признаков объектов (цвета либо формы) при их удержании в рабочей памяти в условиях повышенной нагрузки на нее.

МЕТОДИКА

Исследование проводили на шести самцах *Macaca mulatta* в возрасте 7–16 лет (ЦКП “Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем”). Вес животных – 8–13 кг. Все животные были рождены и выращены в неволе и имели опыт участия в поведенческих экспериментах. Эксперименты проводили в соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (European Union Directive 2010/63/EU, EU 2010). Протокол исследования одобрен Комиссией по содержанию и использованию лабораторных животных Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Эксперименты проводили с использованием экспериментального комплекса для психофизических и поведенческих исследований на обезьянах, разработанного в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН. Основу комплекса составляет компьютер с сенсорным монитором Iiyama proLite t2250mts на базе оптической технологии регистрации прикосновений с размером видимой области 268 × 477 мм. Используемое программное обеспечение EventIDE (разработчик Okazolab) позволяет проводить зрительную и слуховую стимуляцию любой сложности, автоматически регистрировать ответную реакцию животного и обеспечивать пищевое и/или питьевое подкрепление после верного ответа. Во время эксперимента обезьяна находится в передвижной клетке из прозрачного оргстекла с отверстием для передних конечностей. Расстояние между клеткой и сенсорным экраном – 20 см. Подробно экспериментальная установка описана в статье Ивановой и соавторов (Иванова и др., 2016).

Стимулы

Набор стимулов в задаче отсроченного сравнения с образцом включал 11 простых геометрических фигур (круг, треугольник, ромб, прямоугольник, флаг, пятиугольник, стрелка, сердце, эллипс, кольцо, крест), предъявляемых на сером фоне. Яркость фона составляла 63 Кд/м². В зависимости от экспериментальной серии в качестве стимулов использовали либо черные изображения фигур, либо цветные. В задаче запоминания по цвету

и форме каждой из 11 геометрических фигур случайным образом присваивался один из восьми цветов, равномерно распределенных по участку спектра видимого излучения (красный, оранжевый, зеленый, голубой, бирюзовый, фиолетовый, розовый, болотный). Для определения яркости цветов использовали спектрорадиометр Jeti Specbos 1201 (JETI Technische Instrumente GmbH, Jena, Germany). После выравнивания цветов по значениям их яркости, измеренным в Кд/м², была проведена процедура выравнивания их по воспринимаемой яркости (на основании субъективных отчетов экспериментаторов). Характеристики используемых в исследовании цветов приведены в табл. 1. В задаче запоминания объектов только по цвету обезьянам предъявляли одни и те же геометрические фигуры – круги, окрашенные в один из восьми цветов. В задаче запоминания по форме образцами были черные изображения фигур разной формы. Все фигуры были вписаны в квадрат со сторонами 9.9 угл. град. Хотя площадь фигур при этом различалась, мы выбрали именно такой способ выравнивания размеров изображений, поскольку наши наблюдения показывают, что животные в большей степени реагируют на различие в размерах по направлениям длина-ширина, чем на различия в площади стимулов. Кроме того, постэкспериментальный анализ ответов обезьян на фигуры разной формы и, соответственно, разной площади показал, что животные не отдавали предпочтение при выборе каким-либо фигурам (в том числе фигурам большей площади).

Процедура

Подробно стимулы и процедура предъявления описаны в статье (Подвигина и др., 2021). Также в статье есть подробное описание процесса обучения макак выполнению данной задачи с одним и более образцами для запоминания. На рис. 1 схематично представлен ход одной пробы в задаче на запоминание трех образцов по форме и цвету. За секунду до начала каждой пробы животному подавали короткий звуковой сигнал, предупреждающий о начале предъявления фигур-образцов. Затем предъявляли фигуры-образцы. Время предъявления образцов составляло 1000 мс (t₁). После исчезновения образцов экран оставался пустым на 1000 мс (время удержания информации в памяти, t₂). Затем

Таблица 1. Характеристики цветов, используемых в эксперименте

Table 1. Characteristics of the colors used in the study

Название цвета	Яркость, Кд/м ²	Координаты в цветовом пространстве МКО-31, x; y
Бирюзовый	10	0.294; 0.358
Голубой	11.8	0.229; 0.226
Зеленый	11.8	0.319; 0.482
Фиолетовый	4.5	0.271; 0.224
Болотный	6.2	0.372; 0.398
Красный	6.1	0.463; 0.338
Розовый	12.7	0.403; 0.350
Оранжевый	10.6	0.486; 0.380

на экране появлялись две фигуры для выбора: одна из них присутствовала среди образцов, вторая – нет; альтернативная фигура отличалась от целевой как по цвету, так и по форме (когда в эксперименте использовали оба параметра). Положение верного ответа на экране (справа или слева) изменялось в каждой пробе в случайном порядке. За нажатие на верный ответ животное автоматически получало пищевое подкрепление. Фигуры для выбора оставались на экране до того момента, как обезьяна нажмет на экран. Если по каким-то причинам обезьяна игнорировала тест, фигуры исчезали через 2000 мс (t₃). Затем цикл повторялся. Значение интервала между пробами случайным образом изменялось в диапазоне от 4000 до 5000 мс (t₄). Созданная экспериментальная программа позволяет менять количество одновременно предъявляемых для запоминания образцов от одного до пяти.

В данном исследовании животные выполняли задачу на удержание в рабочей памяти трех образцов. Исследование включало три серии экспериментов. В первой серии в качестве стимулов использовали цветные геометрические фигуры, животные должны были удержать в памяти три образца – различные фигуры разных цветов, – а затем спустя одну секунду выбрать из двух фигур ту, что присутствовала среди образцов. Вторая фигура отличалась от фигур-образцов и цветом, и формой. То есть эта серия предполагала удержание в памяти по двум признакам – цвету и (или) форме (“выбор по цвету и форме”). Во второй серии стимулами были цветные круги

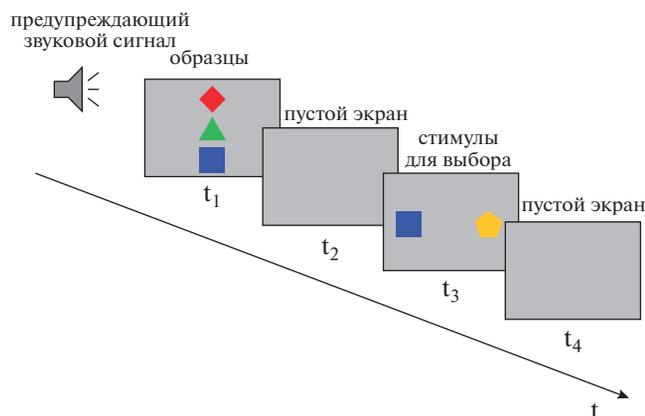


Рис. 1. Схема предъявления стимулов в задаче отсроченного сравнения с образцом, когда животному для удержания в памяти предъявляются три образца-фигуры разной формы и цвета. Пояснения в тексте.

Fig. 1. The stimulus presentation pattern in the delayed matching-to-sample task when the three items of different shape and color are presented to an animal to memorize. See text for details.

одинакового размера. Животные также должны были удержать в памяти три образца, в этот раз ориентируясь на их цвет (“выбор по цвету”). В третьей серии обезьяны удерживали в памяти форму стимулов – в качестве образцов использовали черные изображения геометрических фигур (также три фигуры; “выбор по форме”). Серии проводились в указанной последовательности, каждая серия длилась 10 дней. В один экспериментальный день каждое животное выполняло от 80 до 130 проб одной задачи.

Все животные прошли обучение задаче и тренировку с меньшим количеством образ-

Таблица 2. Средние значения процента верных ответов каждой из обезьян в трех экспериментальных сериях. Погрешности – стандартная ошибка среднего
Table 2. Mean percentage of the correct responses for each monkey in the three experimental sessions. The standard errors of mean are given

	Выбор по форме	Выбор по цвету	Выбор по цвету и форме
Юпитер	60.4 ± 0.9	67.0 ± 1.8	72.6 ± 1.4
Юнт	63.7 ± 2.0	65.8 ± 1.1	74.7 ± 1.7
Лев	63.3 ± 2.0	72.4 ± 1.2	74.3 ± 1.0
Лиман	55.9 ± 1.9	60.8 ± 1.8	67.5 ± 1.7
Эдик	56.6 ± 2.5	66.1 ± 1.4	64.4 ± 1.5
Филин	65.3 ± 2.6	68.5 ± 2.4	77.0 ± 1.1

цов до начала выполнения первой, второй и третьей экспериментальных серий, чтобы к началу эксперимента у них сформировался условный рефлекс на каждый из типов стимулов – цветные фигуры, черно-белые фигуры и цветные круги.

В эксперименте регистрировали ответы животных (верный/неверный), время их ответов и пропуски. Анализировали процент верных ответов в каждой экспериментальной сессии (за один экспериментальный день).

Для статистической обработки результатов использовали двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок, ANOVA с повторными измерениями и *t*-критерий Стьюдента (одновыборочный и для парных выборок), анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics версия 28.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для того чтобы убедиться, что животные к началу эксперимента обучились задаче каждой из серий, и процент их верных ответов не увеличивался в ходе эксперимента, мы проанализировали, различаются ли достоверно результаты каждой обезьяны в разные экспериментальные дни в каждой из трех серий. Критерий Фридмана не показал значимых различий ни для одной экспериментальной серии ($p > 0.1$). Поэтому для дальнейшего анализа мы использовали результаты всех 10 экспериментальных дней для каждой серии. Во всех трех задачах (выбор по цвету, выбор по форме и выбор по цвету и форме) процент верных ответов всех макаков (табл. 2) был достоверно выше 50% ($p < 0.05$, одновыборочный *t*-критерий).

Результаты ANOVA с повторными измерениями, полученные по данным всех шести обезьян, показали, что фактор “экспериментальная серия” (выбор по форме, выбор по цвету, выбор по цвету и форме) оказывает значимое влияние на процент правильных ответов, которые давали животные в каждой из трех серий ($F = 61.217, p < 0.001$). Мы попарно сравнили между собой результаты трех экспериментальных серий с помощью *t*-критерия для парных выборок. Сравнение средних значений процента верных ответов животных при решении задач на запоминание объектов по их форме и по цвету показало, что макаки-резусы хуже справляются с задачей отсроченного сопоставления с образцом

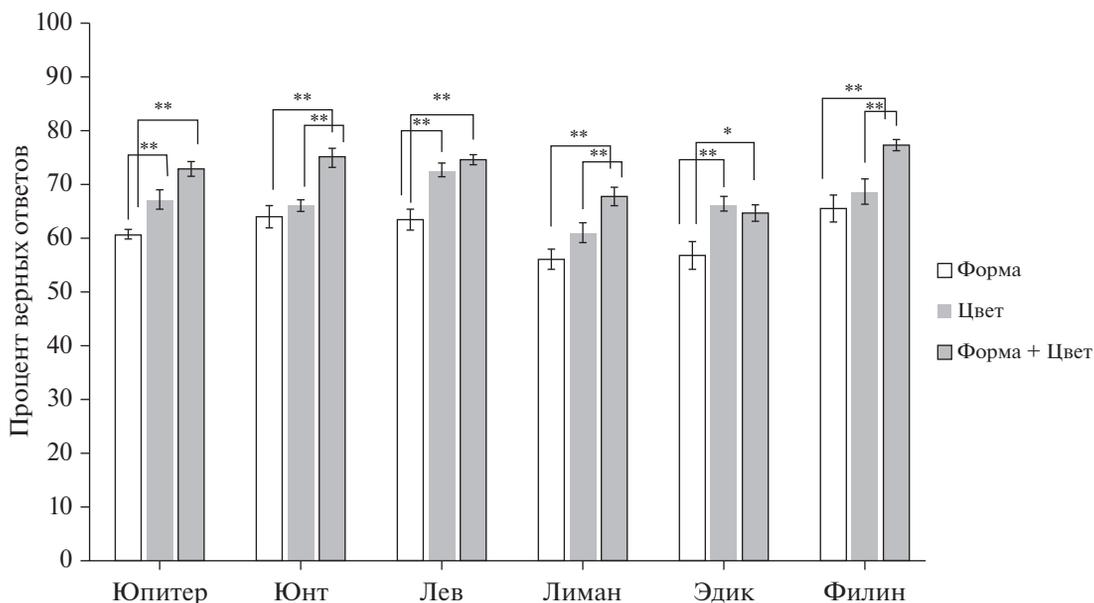


Рис. 2. Процент верных ответов обезьян в задачах на запоминание трех образцов по цвету (“выбор по цвету”), форме (“выбор по форме”) и по этим двум признакам вместе (“выбор по цвету и форме”). ** – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$ (t -критерий для парных выборок). Результаты для каждой задачи получены по 10 экспериментальным дням ($N = 10$).

Fig. 2. The percentage of the correct responses monkeys gave in the tasks of delayed matching by the color of the sample (“matching by colour”), by its shape (“matching by shape”) and by these two features (“matching by color and shape”). ** – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$ (paired sample t -test).

при сопоставлении изображений по форме и лучше – по цвету ($t = -5.604$, $p \ll 0.001$). Также макаки лучше выполняют задачу сопоставления по двум признакам, чем отдельно по цвету ($t = -5.174$, $p \ll 0.001$) или по форме ($t = -11.511$, $p \ll 0.001$).

Чтобы выявить индивидуальные особенности животных – то, насколько обнаруженные предпочтения выражены у каждой обезьяны, – мы проанализировали и сравнили

попарно результаты выполнения трех задач отдельно каждым животным.

Как видно из табл. 2 и рис. 2, все шесть животных давали в среднем меньше правильных ответов в задаче “выбор по форме” по сравнению с задачей “выбор по цвету”. Таблица 3 показывает, что у трех животных это различие достигало статистической значимости на индивидуальном уровне.

Таблица 3. Результаты попарного сравнения результатов выполнения животными трех экспериментальных задач. ** – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$ (t -критерий для парных выборок)

Table 3. The pairwise comparison of the results of the animals performing the three experimental tasks. ** – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$ (paired sample t -test)

Животное	Выбор по форме в сравнении с выбором по цвету		Выбор по форме в сравнении с выбором по цвету и форме		Выбор по цвету в сравнении с выбором по цвету и форме	
	T	двухсторонняя значимость	T	двухсторонняя значимость	T	двухсторонняя значимость
Юпитер	-4.121	0.003**	-7.283	0.000**	-2.090	0.066
Юнт	-1.000	0.343	-3.676	0.005**	-3.967	0.003**
Лев	-4.625	0.002**	-5.693	0.000**	-1.194	0.267
Лиман	-2.073	0.068	-6.768	0.000**	-3.771	0.004**
Эдик	-3.728	0.005**	-3.197	0.011*	0.944	0.370
Филин	-0.917	0.383	-3.959	0.003**	-3.494	0.007**

При выполнении задачи “выбор по цвету” пять из шести обезьян (кроме Эдика) давали в среднем меньше верных ответов по сравнению с задачей “выбор по цвету и форме”. Статистический анализ по каждому отдельному животному показал, что у Юнта, Лимана и Филина эти отличия были достоверны.

Среднее значение количества правильных ответов при выполнении задачи “выбор по форме” у всех макаков было значимо ниже среднего числа верных ответов при выполнении задачи “выбор по цвету и форме” (табл. 3).

Таким образом, анализ индивидуальных различий результатов выполнения задачи отсроченного сопоставления с образцом по цвету, по форме и по обоим признакам показал, что средние значения числа верных ответов были больше для задачи сопоставления по цвету по сравнению с формой у всех обезьян, однако значимого уровня различия достигли только у трех особей. То же касается и результатов сопоставления по цвету по сравнению с условием, когда животные могли пользоваться двумя признаками для сопоставления: на индивидуальном уровне значимые различия успешности выполнения этих двух задач наблюдались у трех обезьян. Однако эти индивидуальные различия не отразились на общем результате анализа количества верных ответов, рассчитанных для группы из шести обезьян по каждой из трех экспериментальных серий, который показал значимые различия между всеми тремя сериями.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты сравнения успешности выполнения задачи отсроченного сопоставления с образцом всеми шестью макаками в трех экспериментальных сериях продемонстрировали, что макаки-резусы лучше выполняют эту задачу, когда удерживаемым в памяти признаком объекта является цвет (по сравнению с запоминанием по форме). Этот результат совпадает с данными, полученными Allen и соавторами (Allen et al., 2006) в схожих экспериментальных условиях на людях. В этом исследовании в одном из экспериментов испытуемым для запоминания предъявляли четыре геометрические фигуры, отличающиеся либо по форме, либо по цвету, а спустя 900 мс показывали одну фигуру, либо присутствовавшую среди образцов, либо нет. Точность выполнения задачи, рассчитанная по соотношению верных ответов и ложных

выборов, была выше для одинаковых цветных фигур, чем для черно-белых изображений разных геометрических форм. Сами авторы не предлагают никакого объяснения данному результату, кроме того, что цвет является более простым признаком, чем форма (Allen et al., 2006). В работе (Fehring et al., 2022) в похожей задаче – запоминание одной фигуры по цвету либо по форме – макаки-резусы продемонстрировали противоположный результат: давали больше верных ответов при отставленном сопоставлении по форме объекта по сравнению с цветом. В этом же исследовании ту же задачу выполняли люди, показав, как и у Allen и соавторов, лучший результат в случае сопоставления по цвету. Авторы пишут, что эти противоположные результаты у людей и макаков-резусов нельзя объяснить различиями процессов восприятия и детекции формы и цвета изображений, поскольку в целом ряде исследований было показано, что эти процессы схожи у двух видов (например, Rajalingham et al., 2015). Исследователи предполагают, что результат, полученный в их работе, можно интерпретировать в терминах фокуса внимания, который у макаков направлен на более локальные черты объектов (форма), а у людей – на более глобальные признаки (цвет) (Fehring et al., 2022). В то же время макаки не демонстрируют предпочтения в отношении одного из этих признаков в задачах на зрительный поиск, не требующих привлечения ресурсов памяти (Bichot et al., 2005). А при выполнении задач на обучение различению (discrimination learning task) макаки-резусы демонстрировали обратную тенденцию: их результаты ухудшались при переходе с задачи, в которой релевантным признаком был цвет объектов, на задачу, где таким признаком была форма, но не наоборот (Baxter, Gaffan, 2007).

В нашем исследовании мы усложнили задачу, по сравнению с (Fehring et al., 2022): животным надо было удерживать в памяти сразу три объекта, что максимально приближено к условиям эксперимента Allen и коллег. Если попытаться объяснить противоречивые результаты нашей работы и работы Fehring и соавторов, привлекая логику последних, худший результат при удержании в памяти формы объектов в нашем случае может быть следствием фокуса внимания на локальных признаках объектов при их запоминании, что в ситуации запоминания большого числа объектов может приводить к ухудшению запоминания, а стратегия фокусировки на бо-

лее глобальных признаках объектов, таких как цвет, напротив, оказывается более продуктивной.

В экспериментальной серии, в которой животные располагали обоими признаками для запоминания фигур, успешность выполнения задачи была максимальна. Необходимо, правда, отметить, что задаче выбора по двум признакам — цвету и форме — предшествовал немного более длительный период тренировки, однако результативность ее выполнения существенно не изменилась за время тренировки. Поскольку задача не предполагала одновременное удержание в памяти обоих признаков, возможно, частичная потеря информации, например, о цвете, могла быть компенсирована информацией о форме. Хотя в литературе есть свидетельства того, что объекты, обладающие этими двумя признаками, воспринимаются и удерживаются в памяти как целое: признаки автоматически связываются в единый образ (Luria, Vogel, 2011).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы показали схожесть результатов выполнения задачи отсроченного сопоставления с образцом макаками-резусами и людьми, используя экспериментальную парадигму, аналогичную (Allen et al., 2006). Как и люди в этом исследовании, макаки-резусы в нашей работе в среднем более успешно справлялись с задачей удержания в памяти цвета зрительных объектов по сравнению с их формой. Вероятно, усложнение задачи (нагрузка на рабочую память) у макак приводит к смещению фокуса внимания с локальных (форма) на глобальные (цвет) признаки объектов, обеспечивая лучшее их запоминание. Лучше всего животные выполняли задачу при наличии двух признаков для сопоставления объектов с образцом — цвета и формы, — вероятно, потому, что частичная потеря информации, например, о цвете, в условиях нашего исследования компенсировалась информацией о форме.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность М.В. Даниловой и И.В. Дворецкой за помощь в проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Бондарь И.В., Васильева Л.Н., Терещенко Л.В., Буйневич А.В., Латанов А.В. Обучение макак-

резусов сложным когнитивным задачам. Журн. высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. 2018. 68 (4): 459–476.

<https://doi.org/10.1134/S0044467718040044>

Иванова Л.Е., Коржанова З.Н., Варовин И.А., Пронин С.В., Хараузов А.К., Шелепин Ю.Е. Изучение взаимодействия макак-резусов с тактильными мониторами при наблюдении низкочастотных тестовых изображений. Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2016. 102 (8): 931–939.

Подвигина Д.Н., Иванова Л.Е., Хараузов А.К. Обучение макак-резусов задаче отсроченного сравнения с образцом на сенсорном мониторе. Интегративная физиология. 2021. 2 (4): 443–454.

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-4-443-454>

Allen R.J., Baddeley A.D., Hitch G.J. Is the binding of visual features in working memory resource-demanding? J. Experimental Psychology: General. 2006. 135 (2): 298–313.

<https://doi.org/10.1037/0096-3445.135.2.298>

Baxter M.G., Gaffan D. Asymmetry of attentional set in rhesus monkeys learning colour and shape discriminations. Quarterly J. Experimental Psychology. 2007. 60 (1): 1–8.

<https://doi.org/10.1080/17470210600971485>

Bichot N.P., Rossi A.F., Desimone R. Parallel and serial neural mechanisms for visual search in macaque area V4. Science. 2005. 308 (5721): 529–534.

<https://doi.org/10.1126/science.1109676>

Christophel T.B., Klink P.C., Spitzer B., Roelfsema P.R., Haynes J.D. The distributed nature of working memory. Trends in cognitive sciences. 2017. 21 (2): 111–124.

<https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.007>

Ellefsen M.R., Shapiro L.R., Chater N. Asymmetrical switch costs in children. Cognitive Development. 2006. 21 (2): 108–130.

<https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2006.01.002>

Fehring D.J., Pascoe A.J., Haque Z.Z., Samandra R., Yokoo S., Abe H., Rosa M.G.P., Tanaka K., Yamamoto T., Mansouri F.A. Dimension of visual information interacts with working memory in monkeys and humans. Scientific Reports. 2022. 12 (1): 1–15.

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-09367-7>

Fuster J.M. Single-unit studies of the prefrontal cortex. The frontal lobes revisited. Psychology Press. 2019. 109–120.

Ghasemian S., Vardanjani M.M., Sheibani V., Mansouri F.A. Dimensional bias and adaptive adjustments in inhibitory control of monkeys. Animal Cognition. 2021. 24 (4): 815–828.

<https://doi.org/10.1007/s10071-021-01483-7>

Hitch G.J., Allen R.J., Baddeley A.D. Attention and binding in visual working memory: Two forms of attention and two kinds of buffer storage. Attention,

- Perception, & Psychophysics. 2020. 82: 280–293.
<https://doi.org/10.3758/s13414-019-01837-x>
- Kosilo M., Martinovic J., Haenschel C.* Luminance contrast drives interactions between perception and working memory. *J. Cognitive Neuroscience*. 2022. 34 (7): 1128–114.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_01852
- Livingstone M.S., Hubel D.H.* Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *J. Neuroscience*. 1987. 7 (11): 3416–3468.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-11-03-416.1987>
- Luria R., Vogel E.K.* Shape and color conjunction stimuli are represented as bound objects in visual working memory. *Neuropsychologia*. 2011. 49 (6): 1632–1639.
- Mansouri F.A., Buckley M.J., Fehring D.J., Tanaka K.* The role of primate prefrontal cortex in bias and shift between visual dimensions. *Cerebral Cortex*. 2020. 30 (1): 85–99.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.031>
- Prevor M.B., Diamond A.* Color–object interference in young children: A Stroop effect in children 31/2–61/2 years old. *Cognitive development*. 2005. 20 (2): 256–278.
<https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2005.04.001>
- Rajalingham R., Schmidt K., DiCarlo J.J.* Comparison of object recognition behavior in human and monkey. *J. Neuroscience*. 2015. 35 (35): 12127–12136.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0573-15.2015>
- Viviani P., Aymoz C.* Colour, form, and movement are not perceived simultaneously. *Vision Research*. 2001. 41 (22): 2909–2918.
[https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(01\)00160-2](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(01)00160-2)

WORKING MEMORY OF *MACACA MULATTA* MONKEYS FOR COLOR AND MONOCHROME IMAGES

D. N. Podvigina^{a, b, #}, L. E. Ivanova^a, and A. K. Harauzov^a

^a*Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

^b*Institute for Cognitive Studies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

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

In behavioral experiments, we studied the ability of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) to keep in working memory visual objects that differ either in shape, or in color, or in a combination of these features. Six male rhesus monkeys performed a delayed matching-to-sample task, with three geometric shapes from a set of stimuli as samples. In the first series of experiments, these were colored figures of various shapes, in the second – circles of different colors, in the third – monochrome images of various figures from the set of stimuli. When using both features to memorize objects, the monkeys showed the maximum result, and the task of matching by color performed better than the task of matching by shape. The latter result disagrees with the data (Fehring et al., 2022), where in similar experiments, though with one sample, the opposite bias was observed. The reason for this may be the shift from local features (contours of shapes) to global ones (color) when recognizing and memorizing visual objects under conditions of a greater memory load in our study.

Keywords: rhesus monkeys, delayed matching-to-sample task, working memory, shape and color

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

УДК 612.821.6

**ВКЛАД ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИЕ,
ПОДДЕРЖАНИЕ И РЕКОНСОЛИДАЦИЮ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ
ПИЩЕВОЙ АВЕРСИВНОЙ ПАМЯТИ ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ**

© 2023 г. А. Б. Зюзина¹, *, П. М. Балабан¹

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

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

Поступила в редакцию 25.05.2023 г.

После доработки 26.06.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Настоящая работа направлена на анализ роли эпигенетических механизмов (ацетилирование гистонов, метилирование ДНК, серотонилирование гистонов) в формировании, хранении и реконсолидации долговременной пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. В первой части работы мы исследовали влияние системного введения ингибитора гистондеацетилаз бутирата натрия в модели условно-рефлекторной пищевой аверсии виноградной улитки. Мы показали, что введение бутирата натрия животным со слабой памятью приводило к усилению памяти. Далее в экспериментах с применением блокатора ДНК метилтрансфераз RG 108 было обнаружено, что нарушение метилирования ДНК ухудшает долговременную пищевую аверсивную память у виноградной улитки. Однако, реактивация памяти нивелирует эффект ингибирования активности ДНК метилтрансфераз. В заключительном разделе работы была проведена проверка гипотезы о вовлечении транслугтаминаза-опосредованного серотонилирования в процессы реконсолидации пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. Поведенческий анализ показал, что введение блокатора транслугтаминазы монодансилкадаверина (следовательно, блокада серотонилирования) после напоминания нарушало процесс реконсолидации и приводило к подавлению/стиранию памяти.

Ключевые слова: ацетилирование гистонов, метилирование ДНК, серотонилирование гистонов, транслугтаминаза, долговременная память, моллюски

DOI: 10.31857/S0044467723050118, EDN: EUAPVX

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что формирование долговременных пластических перестроек и долговременной памяти обеспечивается изменением экспрессии генов (Анохин, 1997; Abel, Latal., 2001; Guzowski et al., 2001), что неотделимо от изменения синаптических связей между нейронами (McGaugh, 2000; Moorman et al., 2011). В последние годы накопились свидетельства, что эпигенетические механизмы, помимо участия в регуляции экспрессии генов, играют важную роль в регуляции долговременной синаптической пластичности и памяти (Levenson, Sweatt, 2006; Jiang et al., 2008; Federman et al., 2009; Sultan and Day, 2011).

Особое внимание привлекают процессы ацетилирования/деацетилирования ядерных

белков гистонов (Maity et al., 2021; Rossin et al., 2023). Ферменты, обеспечивающие динамический баланс между ацетилированием (гистонацетилтрансферазы) и деацетилированием (гистондеацетилазы, ГДАЦ) получили наибольшее внимание из-за их роли в обучении и памяти (Graff et al., 2014; Mahgoub, Monteggia, 2014). Неоднократно было продемонстрировано, что связывание ацетильной группы с N-концевыми аминокислотными остатками гистонов (лизиновыми остатками) означает увеличение активности транскрипции генов, активирующихся при обучении (Тиунова и др., 2012; Торопова и др., 2014; Penney, Tsai, 2014; Xu et al., 2014), и таким образом усиление обучения (Zovkic et al., 2013; Stilling et al., 2014; Xu et al., 2014; Hao et al.,

2019). И наоборот, снижение количества ацетильных групп снижает транскрипцию генов, связанных с памятью, и ухудшает долговременную память (Mews et al., 2017). Широкое изучение в рамках влияния ацетилирования гистонов на память и обучение получили ингибиторы ГДАЦ (бутират натрия (БН), вальпроевая кислота, трихостатин А и др.). Ингибиторы ГДАЦ блокируют активность ГДАЦ и, таким образом, усиливают ацетилирование гистонов (Kelly, Marks, 2005; Marks, Dokmanovic, 2005), что может улучшать долговременную память (Guan et al., 2002; Vecsey et al., 2007) и даже восстанавливать дефицит памяти (Hu et al., 2018; Zuzina et al., 2020, 2021; Vinarskaya et al., 2021; Zuzina, Vinarskaya, 2022).

Другим важным способом эпигенетической регуляции, связанной с синаптической пластичностью, обучением и памятью, является метилирование ДНК – ферментативное добавление метильных групп к цитозиновым основаниям ДНК с помощью фермента ДНК метилтрансферазы (ДНМТ). Так же как и ацетилирование гистонов, метилирование ДНК определяет структуру хроматина и регулирует экспрессию генов, считаясь при этом как репрессивной модификацией, индуцируя снижение транскрипционной активности генов (Drewell et al., 2002; Fuks et al., 2003), так и активирующей модификацией, увеличивающей транскрипцию (Chahrouh et al., 2008; Cohen et al., 2008). Изменения в метилировании ДНК, также как и ацетилировании гистонов, лежат в основе формирования и сохранения памяти не только у позвоночных (Oliveira, 2016; Campbell, Wood, 2019), но и у моллюсков. Следует, однако, отметить, что, в отличие от исследований на позвоночных, роль метилирования ДНК у моллюсков изучалась лишь в немногих исследованиях. Это было продемонстрировано на таких примерах, как долговременная фасилитация (Rajasehupathy et al., 2012), обучение (Yang et al., 2018) и долговременная память у аплизии (Pearce et al., 2017) и оперантно обусловленное респираторное поведение у *Lymnaea* (Lukowiak et al., 2014; Sunada et al., 2016; Rothwell, Lukowiak, 2017).

В последнее время в литературе накапливается все больше данных о важной роли другого вида эпигенетической модификации гистонов – серотонилировании (Muta, Mi, 2015). Неоднократно было показано, что серотонин посредством ковалентного присоединения с помощью фермента трансглута-

миназы (ТГ) формирует комплексы со своими белками-мишенями (Muta, Mi, 2015; Ivashkin et al., 2019). Недавно как мишени серотонилирования были описаны ядерные белки гистоны, при этом данный феномен был обнаружен как у позвоночных, так и у беспозвоночных животных (Ivashkin et al., 2019; Vockaert et al., 2021; Patra, 2021). Примерно в то же время была продемонстрирована возможность транскрипционного контроля для этой посттрансляционной модификации гистонов: метка – серотонин, ковалентно присоединенный к глутамину 5 гистонового хвоста (H3K4me3Q5ser) – коррелирует с потенциацией экспрессии генов во время дифференцировки нейронов (Anastas, Shi, 2019; Farrelly et al., 2019; Fu, Zhang, 2019; Zhao et al., 2019; Zlotorynski, 2019). В недавнем исследовании на препарате изолированной центральной нервной системы виноградной улитки в экспериментах *in vitro* впервые была показана роль серотонилирования как регуляторного механизма в серотонин-зависимой долговременной пластичности: для поддержания поздней фазы долговременной потенциации амплитуды синаптического ответа требовалась активность фермента трансглутаминазы, опосредующего серотонилирование (Зюзина, Балабан, 2022).

На сегодняшний день не сообщалось об исследованиях, направленных на выяснение роли вышеописанных эпигенетических регуляторов в механизмах долговременной пищевой аверсивной памяти у виноградных улиток. Таким образом, в текущем исследовании мы впервые изучили влияние данных эпигенетических регуляторов на долговременную пищевую аверсивную память виноградной улитки. Мы показали, что увеличение уровня ацетилирования гистонов, вероятно, служит основой долговременных пластических изменений у виноградной улитки. Определенный уровень метилирования ДНК необходим для поддержания и сохранения пищевой аверсивной памяти у виноградной улитки. Наконец, феномен серотонилирования является необходимым условием для реконсолидации долговременной пищевой аверсивной памяти у виноградной улитки.

МЕТОДИКА

Объект исследования

Работа выполнена на взрослых особях *Helix lucorum* L., собранных в Крыму и содержа-

щихся в террариумах в лабораторных условиях. В террариумах поддерживалась влажность, достаточное количество пищи, воды, невысокая концентрация животных, способствовавшие нормальному активному существованию животных. Во всех экспериментах использовали половозрелых особей, однородных по весу и размеру. До экспериментов улитки не менее двух-трех недель находились в активном состоянии. В экспериментах соблюдали принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского Сообщества (2010/63/EU), и положения ИВНД и НФ РАН о работе с экспериментальными животными.

Введение веществ

Бутират натрия (БН) (Sigma, Сент-Луис, США), 1.2 мг/г массы тела растворяли в стерильном физиологическом растворе (ФР) (в мМ: 100 NaCl, 4 KCl, 7 CaCl₂, 5 MgCl₂ и 10 Трис-НСl-буфер (рН 7.8). Расчетная конечная концентрация БН в гемолимфе свободно ведущих себя животных составила 10⁻² М; введенный объем БН составлял 0.1 мл. Контрольным животным вводили такой же объем стерильного ФР.

Ингибитор ДНМТ RG108 (N-Phthalyl-L-tryptophan) (Sigma, Сент-Луис, Миссури) растворяли в ДМСО (диметилсульфоксид) до концентрации 25 мМ для получения исходного раствора. Для ингибирования ДНМТ животным вводили RG108 в объеме 100 мкл на 100 г массы тела (средний вес животных составлял 20 г, введенный объем RG108 20 мкл в 280 мкл ФР, конечная концентрация RG108 — 25 × 10⁻⁶ М). Содержание ДМСО в физиологическом растворе составило 6.7%. Общий вводимый объем на 1 контрольное животное (группа “ФР”) составил 300 мкл (280 мкл ФР + 20 мкл ДМСО).

Ингибитор ТГ монодансилкадаверин (МДК) Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) растворяли в ДМСО до конечной концентрации в гемолимфе свободно ведущих себя животных 25 мкМ. Введенный объем МДК на 1 животное составил 0.1 мл. Контрольным животным вводили ДМСО в объеме 0.1 мл.

Растворы веществ вводили в полость тела с помощью шприца через нечувствительную часть кожи средней части ноги. Конкретное время, в которое были сделаны интрацеломические инъекции, указано в протоколах (см. вставки на рис. 1–3). Введение препара-

тов проводили в нейтральной для улиток обстановке на плоском стекле.

Выработка и тестирование условного пищевого аверсивного рефлекса

Работа была выполнена по стандартной методике обучения условному пищевому аверсивному рефлексу. Такой метод обучения давно и успешно применяется в нашей лаборатории при исследовании действия различных веществ на разные этапы формирования и хранения памяти (Balaban et al., 2016). Условный рефлекс вырабатывался у 109 улиток. До обучения улитки подвергались пищевой депривации в течение трех-восьми дней. На протяжении всего эксперимента животные также не получали пищи. Во всех тестовых сессиях (Т0, Т1 и Т2) оценивали латентный период (ЛП, с) взятия пищевого стимула в секундах (от момента предъявления стимула до момента начала поедания пищи) и процент пищевых реакций. Для всех тестирований использовали условный стимул — морковный сок (сочетанный с током при обучении) и нейтральный стимул — капустный сок (не сочетанный с током пищевой стимул); сами тестирования проводили в условном контексте, где проходило обучение — на шаре. При тестировании пищевые стимулы (условный, нейтральный) были представлены животному 3 раза на 120 с с интервалом между предъявлениями 5 минут. Во время тестирования животное не получало удар тока. Через 24 ч после предварительного тестирования (тестовая сессия Т0) животных начинали обучать. Для обучения улиток фиксировали за раковину так, чтобы они могли свободно ползать по шару, покрытому алюминиевой фольгой, плавающему в воде. Условный стимул (морковный сок, в который обмакивали ватную палочку) располагали на расстоянии 5 мм от нижних щупалец животного. Электрическая стимуляция (1–10 мА, 0.5 с), использовавшаяся в качестве подкрепления, производилась с помощью макроэлектрода, прикладываемого к поверхности ноги животного, тогда как второй угольный электрод помещался в воду, в которой плавал шар. Подкрепление наносилось в момент начала поедания пищи. Подкрепление, выбранное нами, было средней интенсивности, и вызывало генерализованную оборонительную реакцию: улитка втягивала щупальца, переднюю часть тела и выделяла слизь. Условный стимул

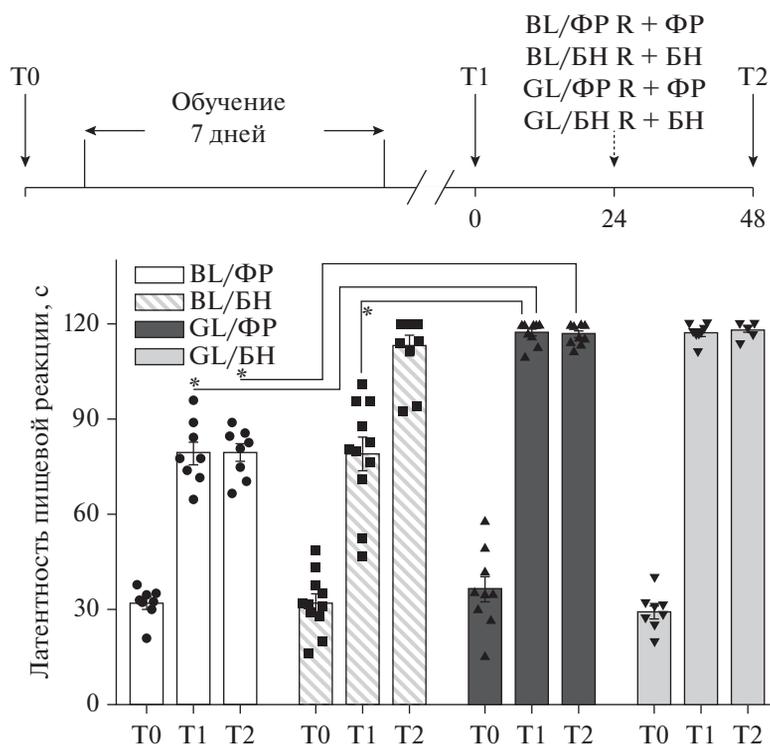


Рис. 1. Влияние однократной инъекции бутирата натрия на ЛП животных со слабой и хорошей памятью. Верхняя вставка: временное представление эксперимента, где T0, T1 и T2 – тестовые сессии, БН – бутират натрия, ФР – физиологический раствор Рингера, R – напоминание. На основании тестовой сессии T1 все животные были разделены на четыре группы, в две из которых (“BL/ФР” и “BL/БН”) были выделены все животные со слабой памятью (плохо обучившиеся), а в две другие (“GL/ФР” и “GL/БН”) – все животные с хорошей памятью. Введение бутирата натрия привело к значительному увеличению ЛП у плохо обучившихся животных, получавших бутират натрия (“BL/БН”, T2), по сравнению с группой с инъекцией физиологического раствора (“BL/ФР”, T2), при этом никаких существенных изменений у хорошо обучившихся животных не было. * – $p < 0.0001$.

Fig. 1. The effect of a single sodium butyrate (SB) injection on the latency of animals with poor and good memory. Upper insert: temporal representation of the experiment, where T0, T1 and T2 are test sessions, SB – sodium butyrate, FR – physiological Ringer’s solution, R – reminder. Based on the test session T1 all animals were divided into four groups, two of which (“BL/saline” and “BL/SB”) included all animals with poor memory (poorly trained), and the other two (“GL/saline” and “GL/SB”) – all animals with a good memory. The administration of sodium butyrate resulted in a significant increase of the latency in poorly trained animals treated with sodium butyrate (“BL/SB”, T2) compared with the saline-injected group (“BL/saline”, T2). No significant changes of the latency of well-trained animals were observed. * – $p < 0.0001$.

был представлен животному на 120 с, если улитка не демонстрировала пищевую реакцию в течение этого периода, считали это предьявление отказом, но по истечению 120 с электрошок все равно применяли. Сочетанные предьявления условного стимула и электрического тока проводились каждые 5–10 минут. Одна сессия включала 5 сочетаний. Обучение проводилось последовательно в течение 7 дней. Через 24 ч после обучения проводилось тестирование выработанного рефлекса пищевой аверсии (тестовая сессия T1).

В зависимости от задач экспериментов (определение роли ацетилирования гистонов,

серотонилирования или метилирования ДНК в механизмах памяти) после тестовой сессии T1 животные были разделены на три группы. Животные из первой группы (36 моллюсков) были использованы для выяснения того, способен ли БН улучшать обучение животных со слабой памятью. По результатам T1 эти животные были разделены на 4 группы, в две из которых (“BL/ФР”, $n = 8$ и “BL/БН”, $n = 11$) были выделены все животные со слабой памятью (BL, bad learners – “плохие ученики”), а в две другие (“GL/ФР”, $n = 9$ и “GL/БН”, $n = 8$) – все животные с хорошей памятью (GL, good learners – “хорошие ученики”). Пороговым значением для выделения животных в группу

“BL” (критерием необученности) было 100% пищевых реакций в ответ на предъявление моркови после обучения, несмотря на увеличенный латентный период пищевой реакции. При этом критерием обученности следует считать как минимум один отказ от пищевого стимула при тестировании (процент пищевых реакций не более 67%) и близкий к 120 с латентный период пищевой реакции. Через 24 ч после T1 животным сразу после напоминания (R, 20 минут на шаре в обстановке обучения с тремя предъявлениями ватной палочки, смоченной в морковном соке без тока) вводили БН (“BL/БН”, “GL/БН”) или ФР (“BL/ФР”, “GL/ФР”). Через 24 ч после введения веществ животных снова помещали в условный контекст для тестирования (тестовая сессия T2).

Вторая группа экспериментов (24 моллюска) была направлена на выяснение роли метилирования ДНК в поддержании и реконсолидации пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. После обучения на основании теста T1 животных, достигших критерия обученности, разделили на три группы: “Конт”, $n = 8$; “RG108 + R”, $n = 8$; “RG108”, $n = 8$. Через 24 ч после T1 этим животным вводили ФР с ДМСО (группа “Конт”) за 1 ч до напоминания, RG108 за 1 час до напоминания (группа “RG108 + R”) и RG108 без напоминания (группа “RG108”). Через 24 ч после введения веществ животных снова помещали в условный контекст для тестирования (тестовая сессия T2).

Третья группа экспериментов (17 моллюсков) была направлена на выяснение роли транскламиназа-опосредованного серотонинирования гистонов в реконсолидации пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. После обучения на основании теста T1 животных, достигших критерия обученности, разделили на две группы: “Конт”, $n = 8$; “МДК + R”, $n = 9$. Через 24 ч после T1 этим животным вводили ДМСО (группа “Конт”) или МДК сразу после напоминания (группа “МДК + R”). Через 24 ч после введения веществ животных снова помещали в условный контекст для тестирования (тестовая сессия T2).

Заключительная группа экспериментов была направлена на изучение неспецифического влияния исследуемых блокаторов (БН, RG108, МДК) на латентность пищевой реакции. Обучение животных в данном случае не проводилось. Для всех тестирований исполь-

зовали морковный сок в обстановке на шаре. Через 24 ч после первой тестовой сессии (T0) животным вводили БН (группа “БНн”, $n = 8$), RG108 (группа “RG108н”, $n = 8$) или МДК (группа “МДКн”, $n = 8$). Через 24 ч после введения препаратов животных всех групп вновь тестировали (T1).

Статистическая обработка данных

Для статистической оценки учитывались только животные, которые пережили все этапы исследования и находились в хорошем состоянии в течение недели после завершения экспериментов. Ни одно животное в хорошем состоянии не было исключено из наших расчетов. Как правило, смертность составляла не более 5% от всех животных на протяжении всего эксперимента.

Данные были проанализированы с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с одним повторным измерением (тестом) two-way ANOVA, за которым следовали сравнения с использованием критерия Бонферрони (при сравнении более двух групп животных, для анализа эффектов БН и RG108 при обучении). Критерий Вилкоксона использовали для сравнения одной и той же группы в разных условиях (для анализа неспецифических эффектов БН, МДК и RG108 без обучения). Непараметрический критерий Манна-Уитни был применен для анализа эффектов МДК. Для обработки результатов использовали программу STATISTICA 10.0. Все данные представлены как среднее значение \pm S.E.M. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние блокатора гистондеацетилаз бутирата натрия на слабую пищевую аверсивную память виноградной улитки

В качестве первого шага мы проверили возможное неспецифическое влияние ингибитора ГДАЦ БН на ЛП пищевой реакции на наивных животных без обучения. Никаких существенных изменений в поведении животных, протестированных до инъекций (T0, “БНн”, ЛП, 27.6 ± 5.6) и через 24 ч после введения БН (T1, “БНн”, ЛП, 33.7 ± 4.9) выявлено не было ($p > 0.05$), что свидетельствует об отсутствии неспецифического влияния БН на пищевое поведение улиток.

Следующим шагом было выяснить, способен ли БН улучшать обучение животных со

Таблица 1. Латентный период пищевой реакции на предъявление нейтрального стимула (капустный сок) в условной обстановке в разных экспериментальных группах при введении бутирата натрия. Показаны средние значения ЛП \pm ошибка среднего

Table 1. Latent period of the food reaction to the presentation of a neutral stimulus (cabbage juice) in a conditional context in different experimental groups under sodium butyrate administration. Mean LP values are shown \pm SEM

Показатель	Тестирование	Экспериментальные группы			
		BL/ФР	BL/БН	GL/ФР	GL/ БН
ЛП (с)	T0	22.0 \pm 4.8	29.0 \pm 1.8	30.2 \pm 3.6	27.9 \pm 4.1
	T1	31.0 \pm 0.8	20.9 \pm 5.8	28.8 \pm 2.2	32.0 \pm 1.8
	T2	26.0 \pm 4,3	32.3 \pm 3.8	30.4 \pm 1.9	25.0 \pm 3.3

слабой памятью. Как правило, в поведенческих экспериментах часть животных, несмотря на прохождение полноценной процедуры обучения, не демонстрируют наличие хорошей памяти (Zuzina et al., 2020; Vinarskaya et al., 2021). В соответствие с критериями необученности/обученности животных поделили на “BL” и “GL”. Как показано на рис. 1, все группы животных демонстрировали схожие низкие значения ЛП реакции на условный стимул и различий между группами до обучения не было (T0, “BL/ФР”, 22.0 \pm 1.8, “BL/БН”, 29.0 \pm 1.8, “GL/ФР”, 30.2 \pm 3.6 и “GL/БН”, 27.9 \pm 4.1). После обучения во всех группах наблюдалось достоверное увеличение ЛП реакции на условный стимул (T1, “BL/ФР”, 31.0 \pm 0.8, “BL/БН”, 20.9 \pm 5.8, “GL/ФР”, 28.8 \pm 2.2 и “GL/БН”, 32.0 \pm 1.8). После обучения во всех группах наблюдалось достоверное увеличение ЛП реакции на условный стимул (T2, “BL/ФР”, 26.0 \pm 4,3, “BL/БН”, 32.3 \pm 3.8, “GL/ФР”, 30.4 \pm 1.9 и “GL/БН”, 25.0 \pm 3.3). При этом *post-hoc* сравнения показали, что группы “BL” показали достоверно меньший ЛП по сравнению с контрольной группой “GL/ФР” (“BL/ФР” vs. “GL/ФР” $p < 0.0001$; “BL/БН” vs. “GL/ФР” $p < 0.0001$); ЛП хорошо обученных животных “GL/ФР” и “GL/БН” не различались. На следующий день после T1 группам “BL/БН” и “GL/БН” вводили БН сразу после напоминания, группам “BL/ФР” и “GL/ФР” вводили ФР. Тестирование на следующий день (T2) выявило достоверное увеличение ЛП у животных со слабой памятью, получавших БН (“BL/БН”, 113.3 \pm 3.1) (T2, эффект группы, $F_{3,32} = 44.294$, $p < 0.0001$). В то же время, у животных с хорошей памятью эффект БН не обнаружили (“GL/БН”, 118.3 \pm 0.8). *Post-hoc* анализ показал, что ЛП в группе “BL/БН”, получавшей БН (слабая память), не отличался от такового в группе “GL/БН”, получавшей БН (сильная память), и в группе,

получавшей ФР, “GL/ФР” (сильная память). Животные со слабой памятью, получавшие ФР, по-прежнему демонстрировали достоверно более низкие ЛП (“BL/ФР”, 79.4 \pm 2.8), чем контрольные животные (“GL/ФР”, 116.8 \pm 1.1) ($p < 0.0001$).

Кроме ЛП пищевой реакции мы анализировали процент пищевых реакций животных (рис. 2). До обучения (тестовая сессия T0) все улитки брали пищу в 100% случаев, что характерно для наивного животного. После обучения при тестировании T1 животные со слабой памятью (группы “BL/ФР” и “BL/БН”) по-прежнему демонстрировали пищевые реакции на условный стимул в 100 процентов предъявлений, в то время как у хорошо обучившихся животных пищевые реакции наблюдались лишь в 14.8 \pm 5.9% у “GL/ФР” и 25.0 \pm 5.5% у “GL/ БН”. Через 24 ч после введения БН при тестировании T2 у группы “BL/БН” лишь в 18% случаев наблюдалась пищевая реакция: большинство животных отказывались прикасаться к пищевому стимулу, в некоторых случаях после предъявления пищи наблюдалась оборонительная реакция, что характерно для обученных животных.

Увеличение ЛП пищевой реакции и снижение процента пищевых реакций оказалось специфично только для условного стимула, сочетавшегося с отрицательным подкреплением электрошоком. При тестировании животных всех исследуемых групп в той же обстановке, но с применением нейтрального стимула (капустный сок) животные демонстрировали низкие показатели ЛП (табл. 1) и 100% пищевых реакций.

Таким образом, ингибирование ГДАЦ достаточно для улучшения слабой пищевой аверсивной памяти виноградной улитки.

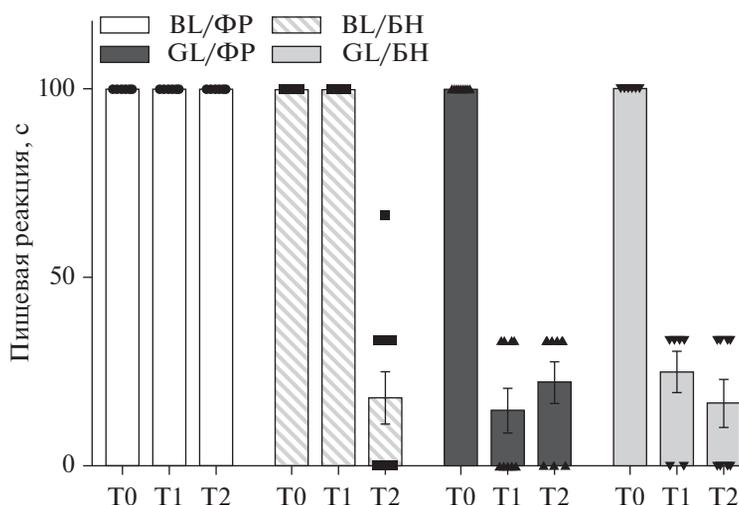


Рис. 2. Влияние однократной инъекции бутирата натрия на процент пищевых реакций животных со слабой и хорошей памятью.

Fig. 2. The effect of a single sodium butyrate (SB) injection on the percentage of food reactions of animals with poor and good memory.

Влияние блокатора ДНК метилтрансфераз RG108 на поддержание и реконсолидацию долговременной пищевой аверсивной памяти виноградной улитки

В данном разделе работы мы изучали эффекты ингибитора ДНМТ RG108 на память о пищевой аверсии у виноградной улитки. Как и в случае с ингибитором ГДАЦ в начале исследования, мы проверили возможное неспецифическое влияние ингибитора ДНМТ RG108 на ЛП пищевой реакции на наивных животных без обучения. Никаких существенных изменений в поведении животных, протестированных до инъекций (T0, “RG108н”, ЛП, 37.6 ± 3.6) и через 24 ч после введения RG108 (T1, “RG108н”, ЛП, 29.7 ± 7.9) выявлено не было ($p > 0.05$), что свидетельствует об отсутствии неспецифического влияния RG108 на пищевое поведение улиток.

Следующим этапом работы стало исследование влияния блокатора ДНМТ RG108 на поддержание и реконсолидацию пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. Для данной серии экспериментов использовали только животных, достигших критерия обученности, которых разделили на три группы: группа “Конт” – контрольная группа, группа “RG108 + R” и группа “RG108”. Как показано на рис. 3, все группы животных демонстрировали схожие низкие значения ЛП реакции на условный стимул и различий между группами до обучения не было (T0, “Конт”,

30.9 ± 0.9 , “RG108 + R”, 29.7 ± 0.9 , “RG108”, 32.8 ± 1.1). Сочетанное предъявление условного стимула с отрицательным подкреплением привело к достоверному увеличению ЛП во всех группах (T1, “Конт”, 118.3 ± 0.6 , “RG108 + R”, 117.6 ± 0.9 , “RG108”, 117.5 ± 0.8 , $F_{1,21} = 12292$, $p < 0.0001$ для эффекта тестового испытания). Через 24 ч после T1 животным вводили ФР + ДМСО (группа “Конт”), RG108 перед напоминанием (группа “RG108 + R”) и RG108 без напоминания (группа “RG108”). Тест через 24 ч после введения препаратов выявили основной эффект группы (ANOVA, T2, $F_{2,21} = 507.36$, $p < 0.001$). Post-hoc сравнения показали, что группа “RG108” показала достоверно меньший ЛП (74.4 ± 1.3) по сравнению с контрольной группой “Конт” (118.3 ± 0.6 ; $p < 0.0001$) и с группой “RG108 + R” (117.6 ± 0.8 ; $p < 0.0001$). ЛП групп “Конт” и “RG108 + R” не различался в тестовой сессии T2. Следует отметить, что значения ЛП группы “RG108” при тестировании T2 оставались достоверно выше, чем при тестировании T0.

Особого внимания при исследовании влияния RG108 заслуживает другой измеряемый нами показатель – процент пищевых реакций (рис. 4). До обучения (тестовая сессия T0) все улитки брали пищу в 100% случаев. После обучения при тестировании T1 процент пищевых реакций у всех групп существенно сократился: группа “Конт” демонстрировала пищевые реакции в $37.5 \pm 9.8\%$, “RG108 + R” в $29.2 \pm$

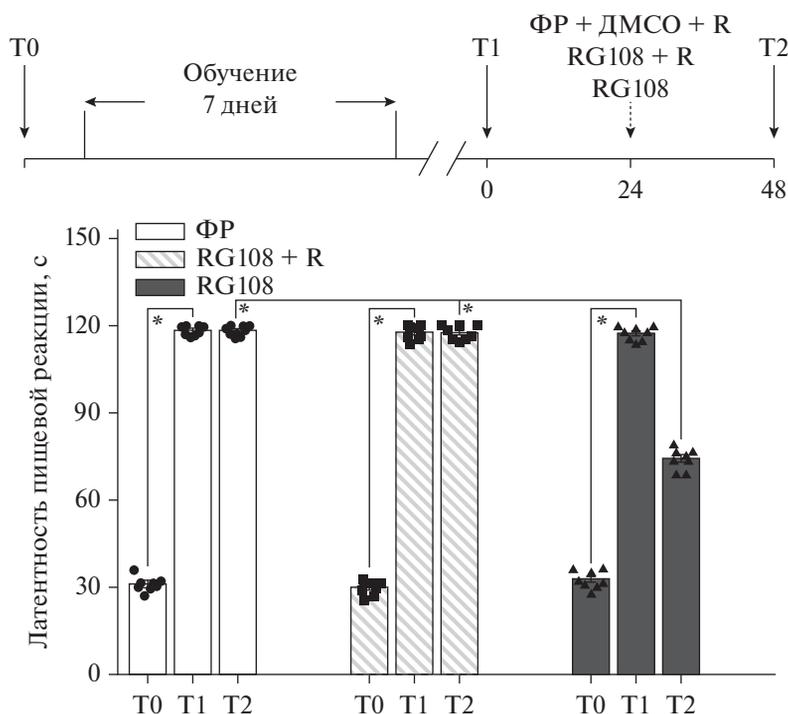


Рис. 3. Влияние ингибитора ДНМТ RG108 на поддержание и реконсолидацию пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. Верхняя вставка: временное представление эксперимента, где T0, T1 и T2 – тестовые сессии, RG108 – ингибитор ДНК метилтрансфераз, ФР – физиологический раствор Рингера, ДМСО – диметилсульфоксид, R – напоминание. Все группы обучались в течение 7 дней и показали достоверную разницу в ЛП между тестами T0/T1. Животные, получившие RG108 без напоминания, продемонстрировали ухудшение памяти при тестировании T2 (снижение ЛП пищевой реакции). Группы “RG108 + R” и “Конт” демонстрировали одинаково высокие значения ЛП во время теста T2. * – $p < 0.0001$.

Fig. 3. The effect of the DNMT inhibitor RG108 on the maintenance and reconsolidation of food aversive memory in the snail. Upper insert: temporal representation of the experiment, where T0, T1 and T2 are test sessions, RG108 – a DNMT inhibitor, FR – physiological Ringer’s solution, DMSO – dimethyl sulfoxide, R – reminder. All groups trained for 7 days and showed a significant difference in the latency between the T0/T1 tests. Animals given RG108 without reminding showed memory impairment when tested in T2 (decreased latency of food response). Groups “RG108 + R” and “Cont” showed equally high latency values during the T2 test. * – $p < 0.0001$.

7.5% “RG108” в $33.3 \pm 8.9\%$. Через 24 ч после введения препаратов при тестировании T2 животные группы “RG108” демонстрировали пищевые реакции в 100% предъявлений условного стимула, что характерно для необученных животных. Животные групп “RG108 + R” и “Конт” по-прежнему “отказывались” от пищевого стимула в большинстве предъявлений (“RG108 + R”, $33.3 \pm 10.9\%$, “ФР”, $33.3 \pm 10.9\%$).

При тестировании животных всех исследуемых групп в той же обстановке, но с применением нейтрального стимула (капустный сок) животные демонстрировали низкие показатели ЛП (табл. 2) и 100% пищевых реакций.

Таким образом, нами обнаружено, что реконсолидация памяти условной пищевой аверсии не зависит от активности ДНМТ. Однако для поддержания и сохранения памя-

ти условной пищевой аверсии активность ДНМТ является необходимым условием. Можно предположить, что одним из ключевых механизмов наблюдаемой нами амнезии вследствие блокады активности ДНМТ является изменение экспрессии генов за счет изменения статуса метилирования/ деметилирования определенных участков ДНК.

Влияние блокатора трансглутаминазы II на реконсолидацию долговременной пищевой аверсивной памяти виноградной улитки

В заключительном разделе работы была проведена проверка гипотезы о вовлечении трансглутаминаз-опосредованного серотонинирования в процессы реконсолидации пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. На первом этапе работы мы исследо-

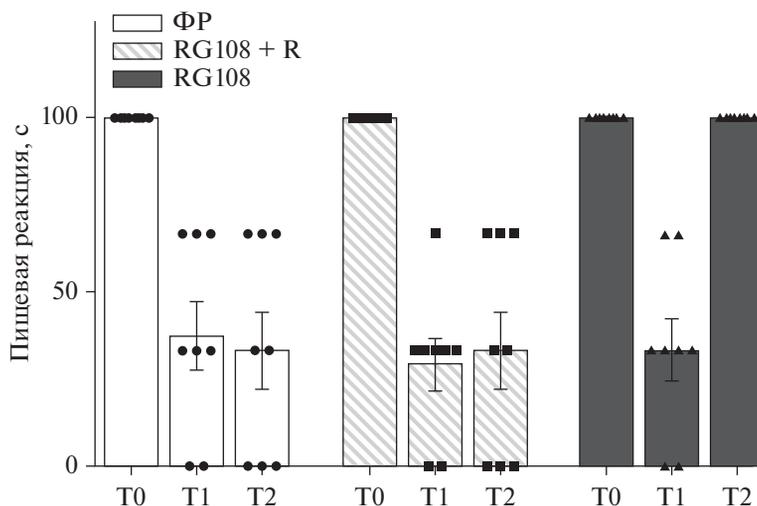


Рис. 4. Влияние ингибитора ДНМТ RG108 на процент пищевых реакций животных.
Fig. 4. The effect of the DNMT inhibitor RG108 on the percentage of food reactions in snails.

вали возможное неспецифическое влияние ингибитора ТГ МДК на ЛП пищевой реакции на наивных животных без обучения. Никаких существенных изменений в поведении животных, протестированных до инъекций (Т0, “МДКн”, ЛП, 26.6 ± 6.6) и через 24 ч после введения МДК (Т1, “МДКн”, ЛП, 29.9 ± 6.4), выявлено не было ($p > 0.05$), что свидетельствует об отсутствии неспецифического влияния МДК на пищевое поведение улиток.

Следующим этапом работы стало исследование влияния блокатора МДК на реконсолидацию пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. Для данной серии экспериментов использовали только животных, достигших критерия обученности, которых разделили на две группы: группа “Конт” – контрольная группа и группа “МДК + R”. Как показано на рис. 5, обе группы животных демонстрирова-

ли схожие низкие значения ЛП реакции на условный стимул и различий между группами до обучения не было (Т0, “Конт”, 34.0 ± 4.8 , “МДК + R”, 34.6 ± 4.6). Обучение привело к достоверному увеличению ЛП в обеих группах (Т1, “Конт”, 117.0 ± 1.1 , “МДК + R”, $117.3 \pm 0.9\%$, $p < 0.001$) по сравнению с тестовой сессией Т0. Через 24 ч после Т1 животным вводили ДМСО (группа “Конт”) или МДК сразу после напоминания (группа “МДК + R”). Тест через 24 ч после введения препаратов Т2 показал достоверное ухудшение памяти в группе “МДК + R” (ЛП, 35.8 ± 4.2) ($p < 0.001$), в то время как контрольная группа “ФР” (ЛП, 118.2 ± 0.7) прекрасно помнила, что запах моркови ранее сочетался с электрошоком.

Анализ процента пищевых реакций также свидетельствует об ухудшении памяти под действием МДК (рис. 6). До обучения (тесто-

Таблица 2. Латентный период пищевой реакции на предъявление нейтрального стимула (капустный сок) в условной обстановке в разных экспериментальных группах при введении RG108. Показаны средние значения ЛП \pm ошибка среднего

Table 2. Latent period of the food reaction to the presentation of a neutral stimulus (cabbage juice) in a conditional context in different experimental groups under RG108 administration. Mean LP values are shown \pm SEM

Показатель	Тестирование	Экспериментальные группы		
		Конт	RG108 + R	RG108
ЛП (с)	T0	28.0 ± 5.1	27.0 ± 1.5	27.2 ± 1.6
	T1	30.4 ± 1.9	20.9 ± 5.8	21.6 ± 5.2
	T2	29.0 ± 1.3	27.5 ± 4.2	25.4 ± 3.9

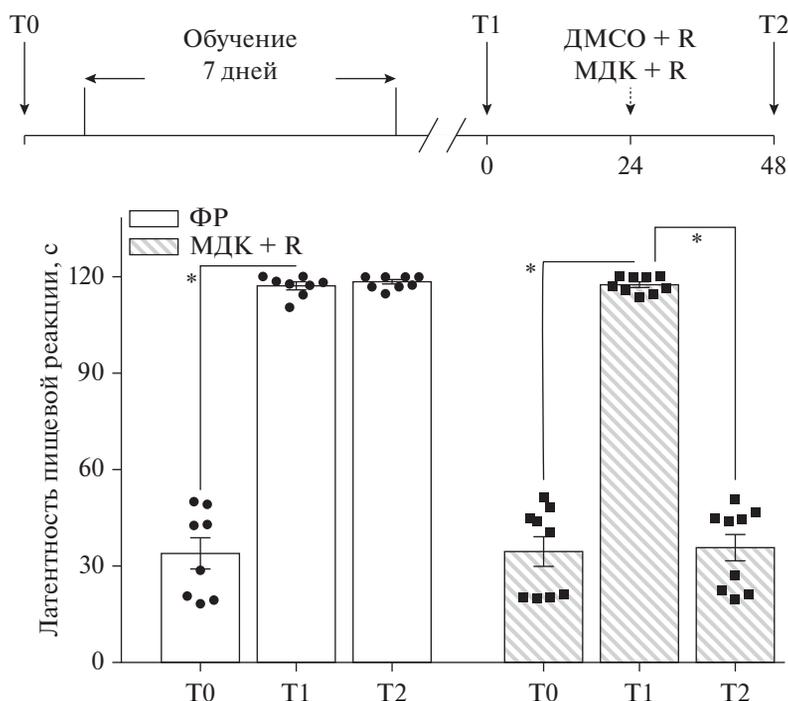


Рис. 5. Влияние ингибитора ТГ МДК на реконсолидацию пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. Верхняя вставка: временное представление эксперимента, где T0, T1 и T2 – тестовые сессии, МДК – ингибитор ТГ монодансилкадаверин, ДМСО – диметилсульфоксид, R – напоминание. Обе группы обучались в течение 7 дней и показали достоверную разницу в ЛП между тестами T0/T1. Животные, получившие МДК, продемонстрировали достоверное ухудшение памяти при тестировании T2. Группа “Конт” демонстрировала одинаково высокие значения ЛП как во время теста T1, так и T2. * – $p < 0.001$.

Fig. 5. The effect of the TG inhibitor MDC on the reconsolidation of food aversive memory in the snail. Upper insert: temporal representation of the experiment, where T0, T1 and T2 are test sessions, MDC – monodansylcadaverine, DMSO – dimethyl sulfoxide, R – reminder. Both groups trained for 7 days and showed a significant difference in the latency between the T0/T1 tests. Animals treated with MDC showed significant memory impairment when tested in T2. The “Cont” group showed equally high latency values both during the T1 and T2 tests. * – $p < 0.001$.

вая сессия T0) все улитки брали пищу в 100% случаев. После обучения при тестировании T1 процент пищевых реакций у обеих групп существенно сократился: группа “Конт” де-

монстрировала пищевые реакции в $37.5 \pm 9.8\%$ и “МДК + R” в $37.0 \pm 10.3\%$. Через 24 ч после введения препаратов при тестировании T2 животные группы “МДК + R” демонстрировали пищевые реакции в 100% предъявлений условного стимула, что характерно для необученных животных. Животные контрольной группы “ФР” по-прежнему “отказывались” от пищевого стимула в большинстве предъявлений ($29.2 \pm 11.7\%$).

Таблица 3. Латентный период пищевой реакции на предъявление нейтрального стимула (капустный сок) в условной обстановке в разных экспериментальных группах при введении МДК. Показаны средние значения ЛП \pm ошибка среднего

При тестировании животных обеих исследуемых групп в той же обстановке, но с применением нейтрального стимула (капустный сок) животные демонстрировали низкие показатели ЛП (табл. 3) и 100% пищевых реакций.

Table 3. Latent period of the food reaction to the presentation of a neutral stimulus (cabbage juice) in a conditional context in different experimental groups under MDC administration. Mean LP values are shown \pm SEM

Показатель	Тестирование	Экспериментальные группы	
		конт	МДК + R
ЛП (с)	T0	35.0 ± 6.3	28.9 ± 3.5
	T1	24.4 ± 5.9	23.6 ± 3.2
	T2	27.0 ± 5.3	25.5 ± 4.4

Таким образом, блокада транsgлутаминазы при напоминании вызывает нарушения долговременной пищевой аверсивной памяти виноградной улитки, что позволяет считать активность транsgлутаминазы, а следовательно, и серотонилирование, необходимым условием

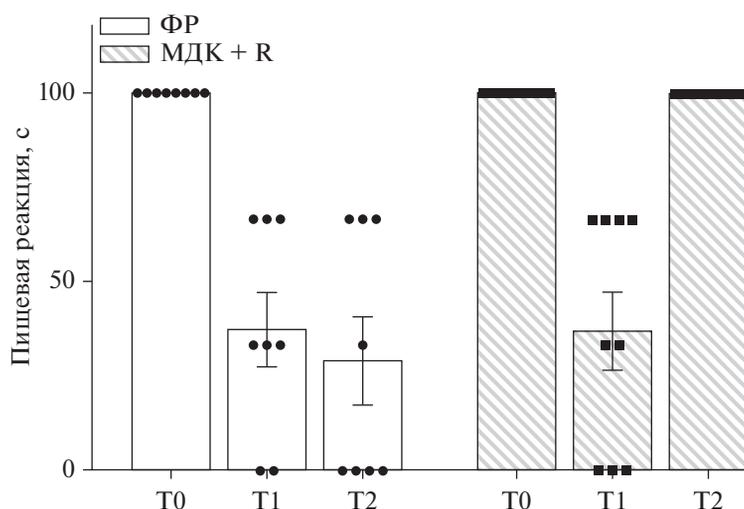


Рис. 6. Влияние ингибитора транслугтаминазы монодансилкадаверина на процент пищевых реакций животных.

Fig. 6. The effect of the TG inhibitor MDC on the percentage of food reactions in snails.

для реконсолидации долговременной пищевой аверсивной памяти у виноградной улитки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В первой части нашей работы было исследовано влияние ингибирования ГДАЦ с помощью блокатора БН на формирование долговременной пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. Мы показали, что реактивация слабой пищевой аверсивной памяти с последующим введением ингибитора ГДАЦ БН вызывает значительное усиление слабого следа памяти (рис. 1, 2, группа “BL/БН”), что согласуется с литературными данными о том, что БН может выступать в качестве усилителя когнитивных процессов при формировании памяти и обучении (Hu et al., 2018; Zuzina et al., 2020, 2021; Vinarskaya et al., 2021). Необходимо подчеркнуть, что инъекции БН достоверно улучшали долговременную память у животных со слабой памятью, но никакого эффекта БН на память не наблюдалось у животных с хорошей памятью (рис. 1, группа “GL/БН”). Таким образом, наши результаты показывают, что ингибитор ГДАЦ БН избирательно влияет на дефицит памяти, действуя как “когнитивный усилитель”.

В следующем разделе работы мы исследовали влияние ингибитора ДНМТ RG108 на поддержание и реконсолидацию пищевой аверсивной памяти виноградной улитки. Согласно полученным результатам, долговременная пищевая аверсивная память у улиток

нарушалась при ингибировании активности ДНМТ (рис. 3, 4, группа “RG108”). Наши результаты согласуются с некоторыми предыдущими исследованиями, однако есть некоторые расхождения. Наблюдаются параллели как с исследованиями на млекопитающих (Miller et al., 2010; Mizuno et al., 2012; Halder et al., 2016), так и на беспозвоночных (Lukowiak et al., 2014; Pearce et al., 2017). Однако, согласно ряду исследований, ингибирование ДНМТ не влияет на поддержание памяти (Maddox, Schafe, 2011; Maddox et al., 2014; Liu et al., 2016). Следует отметить, что в текущей работе реактивация памяти оказывала “спасительное” действие на память во время ингибирования ДНМТ: ингибирование активности ДНМТ, применяемое в сочетании с напоминанием, не влияло на долговременную пищевую аверсивную память (рис. 3, 4, группа “RG108 + R”). Что касается процесса реконсолидации и роли в нем ДНМТ, то в большинстве исследований было показано, что ингибирование активности ДНМТ после реактивации памяти приводило к нарушению реконсолидации памяти (Maddox, Schafe, 2011; Maddox et al., 2014; Liu et al., 2016; Pearce et al., 2017; Qian et al., 2022). Наши результаты не согласуются с этим фактом. Не исключено, что обнаруженные различия связаны с разными модельными организмами, а также моделями обучения.

Таким образом, настоящее исследование демонстрирует, что постоянное метилирова-

ние ДНК играет решающую роль в поддержании памяти у *Helix*. Тот факт, что инъекция RG108 блокировала проявление нормальной памяти или стирала память, позволяет предположить, что поддержание памяти было связано с активностью ДНМТ. Согласно литературным данным, активность ДНМТ приводит к “молчанию” гена-супрессора памяти CREB2 при индуцированной серотонином пластичности у морского моллюска *Aplysia* (Rajasethupathy et al., 2012). Мы можем предположить, что по крайней мере частично наши результаты также могут быть связаны с “молчанием” генов: метилирование ДНК может ингибировать гены-супрессоры памяти, чтобы предотвратить память от стирания.

Интересная идея о роли метилирования ДНК в процессах памяти была выдвинута совсем недавно (Gulmez Karaca et al., 2020). По мнению данной группы ученых, метилирование ДНК регулирует стабильность активности подгруппы функционально связанных нейронов, или энграммы (примерно соответствующей “следу памяти”) (Josselyn et al., 2015; Matsuo, 2015; Tonegawa et al., 2015), и метилирование ДНК, вероятно, необходимо для сохранения этих энграмм. На основании полученных результатов мы можем предположить, что после введения ингибитора ДНМТ мы наблюдаем нарушение “следа памяти” и полный распад энграммы памяти: полностью нарушается статус метилирования ДНК, теряется взаимосвязь клеток энграммы и, как следствие, невозможна реактивация ансамблей нейронов энграммы и эффективное воспроизведение памяти.

В заключительном разделе работы мы показали, что реконсолидация долговременной пищевой аверсивной памяти у улиток нарушалась при ингибировании активности ТГ (рис. 5, 6, группа “МДК + R”). На данный момент в литературе есть только одно упоминание о роли серотонилирования в долговременных пластических перестройках (Зюзина, Балабан, 2022), поэтому провести прямое сравнение с литературными данными не представляется возможным. Однако совсем недавно было показано, что дофамин, нейромедиатор, участвующий в контроле многочисленных поведенческих и физиологических функций, способен присоединяться к гистонам (путем дофаминилирования), влияя на структуру хроматина, регулируя паттерны экспрессии генов и, как следствие, память у млекопитающих (Lepack et al., 2020; Fulton et al.,

2022). Поэтому, если провести параллели между серотонилированием и дофаминилированием (Lepack et al., 2020; Fulton et al., 2022), а также другими пострепликационными модификациями гистонов (например, метилированием (Gupta et al., 2010; Greer, Shi, 2012; Collins et al., 2019) или описанным выше ацетилированием), можно предположить, что обнаруженная нами способность ТГ-опосредованного серотонилирования влиять на память у моллюсков объясняется по крайней мере частично способностью серотонилирования влиять на ядерные белки гистоны, но не стоит исключать и другие мишени ТГ (например, ГТФазы или белки экстраклеточного матрикса).

О том, что серотонин играет роль в механизмах, контролирующих долговременную синаптическую пластичность и долговременную память у моллюсков, сообщалось с начала 80-х годов (Kandel, Schwartz, 1982; Balaban, Bravarenko, 1993; Balaban, 2002; Balaban et al., 2016; Deryabina et al., 2018). Сначала большинство исследований было сосредоточено на роли серотонергической системы в приобретении памяти (Balaban, Bravarenko, 1993; Balaban, 2002). Позднее появились работы, показывающие, что серотонин вовлечен в механизмы, лежащие в основе процесса реконсолидации (Balaban et al., 2016; Deryabina et al., 2018). Однако во всех вышеперечисленных исследованиях серотонин рассматривали только как агент, действующий через синаптические рецепторы. В текущем исследовании удалось показать, что серотонин способен влиять на механизмы памяти не только через рецепторы клеточной мембраны, но и посредством ковалентного присоединения к гистонам путем серотонилирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных в работе результатов можно сделать несколько выводов. Во-первых, увеличение уровня ацетилирования гистонов, вероятно, служит основой долговременных пластических изменений у виноградной улитки. Во-вторых, определенный уровень метилирования ДНК необходим для поддержания и сохранения пищевой аверсивной памяти у виноградной улитки. Наконец, феномен серотонилирования является необходимым условием для реконсолидации долговременной пищевой аверсивной памяти у виноградной улитки. Таким образом, полученные в работе результаты позволяют со-

ставить более полное представление о роли эпигенетических регуляторов в процессах обучения и памяти. Будущие исследования, безусловно, необходимы для выявления внутриклеточных сигнальных путей, опосредующих данные поведенческие проявления.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа поддержана грантом Министерства образования и науки РФ, соглашение № 075-15-2020-801 (продолжение).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анохин К.В.* Молекулярные сценарии консолидации долговременной памяти. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1997. 47 (2): 261–279.
- Тиунова А., Торопова К., Коновалова Е.В., Анохин К.В.* Эффекты системного введения ингибиторов гистондеацетилаз на формирование памяти и экспрессию ранних генов в мозге цыплят. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. 153 (5): 703–706.
- Торопова К., Анохин К., Тиунова А.* Блокада деацетилирования гистонов в мозге модулирует экспрессию транскрипционных факторов c-Fos и Zenk и потенцирует образование долговременной памяти у новорожденных цыплят. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2014. 64 (5): 551–561.
- Зюзина А.Б., Балабан П.М.* Вклад транsgлутаминазы в индукцию и поддержание долговременной синаптической потенциации в нейронах виноградной улитки. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72 (6): 851–861.
- Abel T., Lattal K.M.* Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. Curr. Opin. Neurobiol. 2001. 11 (2): 180–187.
- Anastas J.N., Shi Y.* Histone Serotonylation: can the brain have “Happy”. Chromatin. Mol. Cell. 2019. 74 (3): 418–420.
- Balaban P.M.* Cellular mechanisms of behavioral plasticity in terrestrial snail. Neurosci. Biobehav. Rev. 2002. 26 (5): 597–630.
- Balaban P., Bravarenko N.* Long-term sensitization and environmental conditioning in terrestrial snails. Exp. Brain Research. 1993. 96 (3): 487–493.
- Balaban P.M., Vinarskaya A.K., Zuzina A.B., Ierusalimsky V.N., Malyshev A.Y.* Impairment of the serotonergic neurons underlying reinforcement elicits extinction of the repeatedly reactivated context memory. Sci. Rep. 2016. 6: 36933.
- Bockaert J., B'ecamel C., Chaumont-Dubel S., Claeysen S., Vandermoere F., Marin P.* Novel and atypical pathways for serotonin signaling. Fac. Rev. 2021. 10: 52.
- Campbell R.R., Wood M.A.* How the epigenome integrates information and reshapes the synapse. Nat. Rev. Neurosci. 2019. 20 (3): 133–147.
- Chahrouh M., Jung S., Shaw C., Zhou X., Wong S.T., Qin J., Zoghbi H.Y.* MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. Science. 2008. 320 (5880): 1224–1229.
- Cohen S., Zhou Z., Greenberg M.* Medicine. Activating a repressor. Science. 2008. 320 (5880): 1172–1173.
- Collins B.E., Greer C.B., Coleman B.C., Sweatt J.D.* Histone H3 lysine K4 methylation and its role in learning and memory. Epigenetics Chromatin. 2019. 12 (1): 7.
- Deryabina I.B., Muranova L.N., Andrianov V.V., Gainutdinov K.L.* Impairing of serotonin synthesis by p-chlorophenylalanine prevents the forgetting of contextual memory after reminder and the protein synthesis inhibition. Front. Pharmacol. 2018. 9: 607.
- Drewell R., Goddard C., Thomas J.O., Surani M.A.* Methylation-dependent silencing at the H19 imprinting control region by MeCP2. Nucleic Acids Res. 2002. 30 (5): 1139–1144.
- Farrelly L.A., Thompson R.E., Zhao S., Lepack A.E., Lyu Y., Bhanu N.V., Zhang B., Loh Y.-H.E., Ramakrishnan A., Vadodaria K.C., Heard K.J., Erikson G., Nakadai T., Bastle R.M., Lukasak B.J., Zebroski H. 3rd, Alenina N., Bader M., Berton O., Roeder R.G., Molina H., Gage F.H., Shen L., Garcia B.A., Li H., Muir T.W., Maze I.* Histone serotonylation is a permissive modification that enhances TFIID binding to H3K4me. Nature. 2019. 567 (7749): 535–539.
- Federman N., Fustiñana M., Romano A.* Histone acetylation is recruited in consolidation as a molecular feature of stronger memories. Learn. Mem. 2009. 16 (10): 600–606.
- Fu L., Zhang L.* Serotonylation: a novel histone H3 marker. Signal Trans. Target Ther. 2019. 4: 15.
- Fuks F., Hurd P., Wolf D., Nan X., Bird A.P., Kouzarides T.* The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. J. Biol. Chem. 2003. 278 (6): 4035–4040.
- Fulton S., Mitra S., Lepack A.E., Martin J.A., Stewart A.F., Converse J., Hochstetler M., Dietz D.M., Maze I.* Histone H3 dopaminylation in ventral tegmental area underlies heroin-induced transcriptional and behavioral plasticity in male rats. Neuropsychopharmacology. 2022. 47 (10): 1776–1783.

- Greer E.L., Shi Y. Histone methylation: A dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat. Rev. Genet.* 2012. 13 (5): 343–357.
- Guan Z., Giustetto M., Lomvardas S., Kim J.H., Miniaci M.C., Schwartz J.H., Thanos D., Kandel E.R. Integration of long-term-memory-related synaptic plasticity involves bidirectional regulation of gene expression and chromatin structure. *Cell.* 2002. 111 (4): 483–493.
- Gulmez Karaca K., Kupke J., Brito D.V.C., Zeuch B., Thome C., Weichenhan D., Lutsik P., Plass C., Oliveira A.M.M. Neuronal ensemble-specific DNA methylation strengthens engram stability. *Nat. Commun.* 2020. 11 (1): 639.
- Gupta S., Kim S.Y., Artis S., Molfese D.L., Schumacher A., Sweatt J.D., Paylor R.E., Lubin F.D. Histone methylation regulates memory formation. *J. Neurosci.* 2010. 30 (10): 3589–3599.
- Guzowski J.F., Setlow B., Wagner E.K., McGaugh J.L. Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: a comparison of the immediate-early genes *Arc*, *c-fos*, and *zif268*. *J. Neurosci.* 2001. 21 (14): 5089–5098.
- Halder R., Hennion M., Vidal R.O., Shomroni O., Rahman R.U., Rajput A., Centeno T.P., van Bebbler F., Capece V., Garcia Vizcaino J.C., Schuetz A.L., Burkhardt S., Benito E., Navarro Sala M., Javan S.B., Haass C., Schmid B., Fischer A., Bonn S. DNA methylation changes in plasticity genes accompany the formation and maintenance of memory // *Nat. Neurosci.* 2016. 19 (1): 102–110.
- Hao J., Li Y. Effect of BDNF expression in cerebral cortex and hippocampus on ability of learning and memory in APP/PS1 transgenic mice. *Chinese J. Pathophysiology.* 2019. 35: 858–864.
- Hu Y.T., Tang C.K., Wu C.P., Wu P.C., Yang E.C., Tai C.C., Wu Y.L. Histone deacetylase inhibitor treatment restores memory-related gene expression and learning ability in neonicotinoid-treated *Apis Mellifera*. *Insect. Mol. Bio.* 2018. 27 (4): 512–521.
- Ivashkin E., Melnikova V., Kurtova A., Brun N.R., Obukhova A., Khabarova M.Y. Transglutaminase activity determines nuclear localization of serotonin immunoreactivity in the early embryos of invertebrates and vertebrates. *ACS Chem. Neurosci.* 2019. 10 (8): 3888–3899.
- Jiang Y., Langley B., Lubin F.D., Renthal W., Wood M.A., Yasui D.H., Kumar A., Nestler E.J., Akbarian S., Beckel-Mitchener A.C. Epigenetics in the nervous system. *J. Neurosci.* 2008. 28 (46): 11753–11759.
- Josselyn S., Köhler S., Frankland P. Finding the engram. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. 16 (9): 521–534.
- Kandel E.R., Schwartz J.H. Molecular biology of an elementary form of learning: modulation of transmitter release by cyclic AMP. *Science.* 1982. 218 (4571): 433–443.
- Lepack A., Werner C., Stewart A.F., Fulton S.L., Zhong P., Farrelly L.A., Smith A.C.W., Ramakrishnan A., Lyu Y., Bastle R.M., Martin J.A., Mitra S., O'Connor R.M., Wang Z.J., Molina H., Turecki G., Shen L., Yan Z., Calipari E.S., Dietz D.M., Kenny P.J., Maze I. Dopaminylation of histone H3 in ventral tegmental area regulates cocaine seeking. *Science.* 2020. 368 (6487): 197–201.
- Levenson J., Sweatt J. Epigenetic mechanisms: A common theme in vertebrate and invertebrate memory formation. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006. 63 (9): 1009–1016.
- Liu P., Zhang J., Li M., Sui N. Distinctive Roles of 5-aza-2'-deoxycytidine in anterior agranular insular and basolateral amygdala in reconsolidation of aversive memory associated with morphine in rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2016. 10: 50.
- Lukowiak K., Heckler B., Bennett T.E., Schriener E.K., Wyrick K., Jewett C., Todd R.P., Sorg B.A. Enhanced memory persistence is blocked by a DNA methyltransferase inhibitor in the snail *Lymnaea stagnalis*. *J. Exp. Biol.* 2014. 217 (Pt16): 2920–2929.
- Maddox S., Schafe G. Epigenetic alterations in the lateral amygdala are required for reconsolidation of a Pavlovian fear memory. *Learn. Mem.* 2011. 18 (9): 579–593.
- Maddox S., Watts C., Schafe G. DNA methyltransferase activity is required for memory-related neural plasticity in the lateral amygdala. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2014. 107: 93–100.
- Maity S., Farrell K., Navabpour S., Narayanan S.N., Jarome T.J. Epigenetic mechanisms in memory and cognitive decline associated with aging and Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. 22 (22): 12280.
- Marks P.A., Dokmanovic M. Histone deacetylase inhibitors: discovery and development as anticancer agents. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2005. 14 (12): 1497–1511.
- Matsuo N. Irreplaceability of neuronal ensembles after memory allocation. *Cell. Rep.* 2015. 11 (3): 351–357.
- McGaugh J.L. Memory—a century of consolidation. *Science.* 2000. 287 (5451): 248–251.
- Mews P., Donahue G., Drake A.M., Luczak V., Abel T., Berger S.L. Acetyl-CoA synthetase regulates histone acetylation and hippocampal memory. *Nature.* 2017. 546 (7658): 381–386.
- Miller C., Gavin C., White J.A., Parrish R.R., Honsage A., Yancey C.R., Rivera I.M., Rubio M.D., Rumbaugh G., Sweatt J.D. Cortical DNA methyl-

- ation maintains remote memory. *Nat. Neurosci.* 2010. 13 (6): 664–666.
- Mizuno K., Dempster E., Mill J., Giese K.P. Long-lasting regulation of hippocampal Bdnf gene transcription after contextual fear conditioning. *Genes Brain Behav.* 2012. 11 (6): 651–659.
- Moorman S., Mello C.V., Bolhuis J.J. From songs to synapses – Molecular mechanisms of birdsong memory. *Bioessays.* 2011. 33(5): 377–385.
- Muma N.A., Mi Z. Serotonylation and transamidation of other monoamines. *ACS Chem. Neurosci.* 2015. 6 (7): 961–969.
- Oliveira A. DNA methylation: a permissive mark in memory formation and maintenance. *Learn. Mem.* 2016. 23 (10): 587–593.
- Patra S. Emerging histone glutamine modifications mediated gene expression in cell differentiation and the VTA reward pathway. *Gene.* 2021. 768: 145323.
- Pearce K., Cai D., Roberts A.C., Glanzman D.L. Role of protein synthesis and DNA methylation in the consolidation and maintenance of long-term memory in *Aplysia*. *Elife.* 2017. 6: e18299.
- Penney J., Tsai L.H. Histone deacetylases in memory and cognition. *Sci. Signal.* 2014. 7 (355): re12.
- Qian S., Shi C., Huang S., Yang C., Luo Y. DNA methyltransferase activity in the basolateral amygdala is critical for reconsolidation of a heroin reward memory. *Front. Mol. Neurosci.* 2022. 15: 1002139.
- Rajasethupathy P., Antonov I., Sheridan R., Frey S., Sander C., Tuschl T., Kandel E.R. A role for neuronal piRNAs in the epigenetic control of memory-related synaptic plasticity. *Cell.* 2012. 149 (3): 693–707.
- Rossin F., Ciccocanti F., D'Eletto M., Occhigrossi L., Fimia G.M., Piacentini M. Type 2 transglutaminase in the nucleus: the new epigenetic face of a cytoplasmic enzyme. *Cell. Mol. Life Sci.* 2023. 80 (2): 52.
- Rothwell C., Lukowiak K. Impairing DNA methylation obstructs memory enhancement for at least 24 hours in *Lymnaea*. *Commun. Integr. Biol.* 2017. 10 (3): e1306616.
- Stilling R., Rönnicke R., Benito E., Urbanke H., Capece V., Burkhardt S., Bahari-Javan S., Barth J., Sananbenesi F., Schütz A.L., Dyczkowski J., Martinez-Hernandez A., Kerimoglu C., Dent S.Y., Bonn S., Reymann K.G., Fischer A. K-Lysine acetyltransferase 2a regulates a hippocampal gene expression network linked to memory formation. *EMBO J.* 2014. 33 (17): 1912–1927.
- Sultan F., Day J. Epigenetic mechanisms in memory and synaptic function. *Epigenomics.* 2011. 3 (2): 157–181.
- Sunada H., Riaz H., de Freitas E., Lukowiak K., Swinton C., Swinton E., Protheroe A., Shymansky T., Komatsuzaki Y., Lukowiak K. Heat stress enhances LTM formation in *Lymnaea*: role of HSPs and DNA methylation. *J. Exp. Biol.* 2016. 219 (Pt9): 1337–1345.
- Tonegawa S., Pignatelli M., Roy D.S., Ryan T.J. Memory engram storage and retrieval. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. 35: 101–109.
- Vecsey C.G., Hawk J.D., Lattal K.M., Stein J.M., Fabian S.A., Attner M.A., Cabrera S.M., McDonough C.B., Brindle P.K., Abel T., Wood M.A. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB:CBP-dependent transcriptional activation. *J. Neurosci.* 2007. 27 (23): 6128–6140.
- Vinarskaya A.K., Balaban P.M., Roshchin M.V., Zuzina A.B. Sodium butyrate as a selective cognitive enhancer for weak or impaired memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2021. 180: 107414.
- Xu S., Wilf R., Menon T., Panikker P., Sarthi J., Elephant F. Epigenetic control of learning and memory in *Drosophila* by Tip60 HAT action. *Genetics.* 2014. 198 (4): 1571–1586.
- Yang Q., Antonov I., Castillejos D., Nagaraj A., Bostwick C., Kohn A., Moroz L.L., Hawkins R.D. Intermediate-term memory in *Aplysia* involves neurotrophin signaling, transcription, and DNA methylation. *Learn. Mem.* 2018. 25 (12): 620–628.
- Zhao S., Yue Y., Li Y., Li H. Identification and characterization of ‘readers’ for novel histone modifications. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2019. 51: 57–65.
- Zlotorynski E. Histone serotonylation boosts neuronal transcription. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019. 20 (6): 323.
- Zovkic I., Guzman-Karlsson M., Sweatt J. Epigenetic regulation of memory formation and maintenance. *Learn. Mem.* 2013. 20 (2): 61–74.
- Zuzina A.B., Vinarskaya A.Kh., Balaban P.M. Histone deacetylase inhibitors rescue the impaired memory in terrestrial snails. *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 2020. 206 (4): 639–649.
- Zuzina A.B., Vinarskaya A.Kh., Balaban P.M., Roshchin M.V. Histone deacetylase inhibitor prevents memory impairment by methiothepin. In: *Advances in cognitive research, artificial intelligence and neuroinformatics.* Frankfurt: Springer, 2021. 619–631 pp.
- Zuzina A., Vinarskaya A. Increased histone acetylation levels or a serotonin precursor reinstate the context memory impaired by the serotonin receptor blocker methiothepin. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2022.

THE CONTRIBUTION OF EPIGENETIC MECHANISMS TO THE FORMATION, MAINTENANCE AND RECONSOLIDATION OF THE LONG-TERM FOOD AVERSIVE MEMORY IN TERRESTRIAL SNAIL

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

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

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

This work was devoted to the analysis of the role of epigenetic mechanisms (histone acetylation, DNA methylation, histone seronylation) in the formation, storage, and reconsolidation of long-term food aversive memory in the snail. In the first part of the work, we investigated the effect of systemic administration of sodium butyrate, an inhibitor of histone deacetylase, in a model of conditioned food aversion reflex of the snail. We have shown that the administration of sodium butyrate to animals with poor memory resulted in memory enhancement. Further, in experiments using the DNA methyltransferase blocker RG108, it was found that impaired DNA methylation impairs long-term food aversive memory in the snail. However, memory reactivation neutralizes the effect of inhibiting the activity of DNA methyltransferases. In the final section of the work, the hypothesis of the involvement of transglutaminase-mediated seronylation in the processes of reconsolidation of food aversive memory in the snail was tested. Behavioral analysis showed that administration of the transglutaminase blocker monodansylcadaverine (hence, blockade of seronylation) after a reminder disrupted the reconsolidation process and led to memory suppression/erasure.

Keywords: histone acetylation, DNA methylation, histone seronylation, transglutaminase, long-term memory, mollusk

УДК 004.9:576.08

ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ПАКЕТА АНАЛИЗА ДАННЫХ КАЛЬЦИЕВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ MINIAN С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛЬНЫХ ДАННЫХ

© 2023 г. А. И. Ерофеев^{1, *, †}, М. В. Петрушан^{2, †}, Л. В. Лысенко²,
Е. К. Винокуров¹, О. Л. Власова¹, И. Б. Безпрозванный^{1, 2, 3, **}

¹Лаборатория молекулярной нейродегенерации Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

²Лаборатория синаптической биологии, Научно-исследовательский технологический центр нейротехнологий Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия

³Отделение физиологии юго-западного медицинского центра Техасского университета, Даллас, США

*e-mail: alexander.erofeev@gmail.com

**e-mail: ilya.bezprozvanny@utsouthwestern.edu

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.

После доработки 25.06.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

Визуализация кальция *in vivo* широко применяется в нейробиологии для оценки активности нейронных ансамблей. Появление однофотонного миниатюрного флуоресцентного микроскопа (минископа) сделало возможным проведение прижизненной визуализации кальция у свободно передвигающихся животных. Для анализа данных, полученных с помощью минископа, были разработаны различные алгоритмы и пакеты анализа. В данной работе на примере модельных данных с разным уровнем шума исследуется связь между точностью обнаружения нейронов и значениями параметров “Minian” – пакета для анализа данных, полученных с помощью минископа. На основании полученных результатов даются рекомендации по изменению значений параметров “Minian” в зависимости от уровня шума в обрабатываемых данных. Результаты, полученные в данном исследовании, являются предварительным руководством по выбору соответствующих значений параметров “Minian” при обработке экспериментальных данных. Ожидается, что результаты данного исследования будут актуальны для нейробиологов, занимающихся прижизненной визуализацией кальция у свободно передвигающихся животных.

Ключевые слова: минископ, флуоресценция, кальций, Minian, моделирование, выбор параметров

DOI: 10.31857/S0044467723050039, **EDN:** OBLOPP

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач в нейробиологии является понимание того, как нейроны головного мозга кодируют, модифицируют, хранят и извлекают информацию. Для решения этой задачи требуются инструменты и методы, способные прижизненно регистрировать нейронную активность. Одним из таких методов регистрации клеточной активности является кальциевая визуализация (Ca^{2+}), которая представляет собой оптиче-

ское измерение концентрации кальция с помощью специальных флуоресцентных индикаторов (Russell, 2011; Grienberger, Konnerth, 2012). Динамические колебания уровня кальция коррелируют с такими важными клеточными событиями, как генерация потенциала действия, экзоцитоз нейротрансмиттеров, изменения синаптической пластичности и транскрипция генов (Resendez, Stuber, 2015). Стоит отметить, что в нейробиологии визуализация кальция в нейронах и нейронных ансамблях особенно важна, поскольку кальциевые сигналы выполняют свои высокоспецифичные

[†] Эти авторы внесли равный вклад в данную работу и разделяют первое авторство.

функции в четко определенных клеточных компартментах (Wu et al., 2021).

Существует несколько методов прижизненной визуализации кальция, такие как однофотонная микроскопия (Iwasaki, Ikegaya, 2018), двухфотонная микроскопия (Denk et al., 1990; ter Veer et al., 2017; Zátonyi et al., 2020) и волоконная микроскопия (Pochechuev et al., 2018). Технология визуализации с помощью двухфотонной микроскопии широко используется в нейровизуализации благодаря таким преимуществам, как высокая скорость сканирования, высокое разрешение и глубина проникновения (Denk et al., 1990; ter Veer et al., 2017). Несмотря на преимущества двухфотонной микроскопии, у этого метода было существенное ограничение – во время эксперимента животное должно быть зафиксировано. Это ограничение было преодолено после создания легких и миниатюрных микроскопов для изучения поведения свободно передвигающихся животных. Например, были разработаны миниатюрные двухфотонные микроскопы (Engelbrecht et al., 2008; Zong et al., 2021; Vogt, 2022; Zong et al., 2022), однофотонные флуоресцентные миниатюрные микроскопы (минископы) (Ghosh et al., 2011; Liberti et al., 2017; Wu et al., 2021; Barbera et al., 2022). На текущий момент минископы получили наиболее широкое распространение по сравнению с миниатюрными двухфотонными микроскопами из-за трудностей, связанных с изготовлением и стоимостью последних (Aharoni et al., 2019).

Минископ представляет собой портативную систему визуализации, состоящую из камеры, оптического тракта и съемной градиентной (GRIN) линзы. Данные, полученные с помощью минископа, представляют собой видеофайл, содержащий покадровую запись изменений флуоресценции индикатора, чувствительного к кальцию (Ca^{2+}), такого как генетически кодируемый индикатор кальция GCaMP. Поскольку в данных однофотонной визуализации преобладает шумный, неравномерный и флуктуирующий фон, их обработка является достаточно сложной задачей (Lu et al., 2018b). Процесс обработки данных минископа включает в себя шумоподавление, коррекцию сдвигов изображения, идентификацию клеток и количественную оценку сигналов кальция (Robbins et al., 2021). Для реализации этих этапов обработки используются различные алгоритмы и пакеты анализа. Среди алгоритмов (подходов) можно выделить: метод главных компонент или

метод независимых компонент (PCA-ICA) (Mukamel et al., 2009), подход на основе выбора области интереса (ROI), ограниченную неотрицательную матричную факторизацию (CNMF) (Pneumatikakis et al., 2016), расширенную ограниченную неотрицательную матричную факторизацию (CNMF-E) (Zhou et al., 2018) и другие (Pachitariu et al., 2017; Pneumatikakis, Giovannucci, 2017; Bao et al., 2021; Li et al., 2022; Sità et al., 2022). Среди популярных пакетов анализа можно выделить: CaImAn – пакет анализа, написанный на языке Python, с открытым исходным кодом для обработки данных кальциевой визуализации, который включает алгоритмы CNMF и CNMF-E (Giovannucci et al., 2019); MINPIPE – пакет анализа, реализованный в Matlab, с открытым исходным кодом для обработки данных кальциевой визуализации, включающий алгоритмы CNMF и специальный алгоритм удаления фоновой флуоресценции во время предварительной обработки данных (Lu et al., 2018b); Minian – пакет анализа, написанный на языке Python, с открытым исходным кодом, интерактивным интерфейсом выбора параметров и проверки результатов обработки данных минископа (Dong et al., 2022), и другие (Radstake et al., 2019; Cantu et al., 2020; Erofeev et al., 2021; Friedrich et al., 2021; de Kraker et al., 2022). С полным списком инструментов анализа данных кальциевой визуализации можно ознакомиться по ссылке https://github.com/bahanonu/imaging_tools#imaging-tools.

При использовании подходов, основанных на PCA/ICA и CNMF-E, отмечаются проблемы с ложноотрицательными и ложноположительными результатами при идентификации области интереса (нейронов) (Lu et al., 2018b). Для различных подходов общей проблемой является сложность интерпретации извлеченного сигнала как артефакта или как биологически значимого сигнала. Кроме того, часть из упомянутых выше алгоритмов подразумевает сложную настройку различных параметров обработки исходных данных.

Настоящая работа посвящена проблеме выбора значений параметров в пакете анализа данных миниатюрной флуоресцентной микроскопии “Minian” (далее Minian). Данная проблема не была всесторонне изучена в предыдущих исследованиях (Robbins et al., 2021; Dong et al., 2022). Мы рассматриваем влияние параметров и их значений на точность обнаружения нейронов с помощью F -меры. F -мера

является средним гармоническим между точностью и полнотой детектирования нейронов. Она может быть определена через количество корректных и ложных детектирований нейронов, а также пропусков нейронов. F -мера часто используется как интегральная оценка эффективности детектирования нейронов (Lu et al., 2018). Подробно вычисление F -меры и способ определения корректных и ложных детектирований и пропусков нейронов описаны в разделе “Материалы и методы”, подразделе “определение оптимальных значений параметров Minian”, пункте 4. Мы ставим задачу определить такие значения параметров, при которых F -мера будет максимальной (оптимальные значения параметров). Кроме того, мы исследуем, как оптимальные значения параметров изменяются при различных уровнях шума в исходных данных. Под ними мы подразумеваем данные миниатюрной флуоресцентной микроскопии, которые могут быть как экспериментальными, так и модельными. В нашем исследовании в качестве исходных мы используем набор модельных данных. Модельные данные (табл. 1) часто используются в качестве эталонных для проверки алгоритмов и пакетов анализа (Zhou et al., 2018; Dong et al., 2022). В нашей работе мы демонстрируем целесообразность изменения значений параметров в пакете анализа Minian на модельных данных с разным уровнем шума.

МЕТОДИКА

Одной из основных целей данной работы было определение оптимальных значений параметров пакета анализа данных миниатюрной флуоресцентной микроскопии “Minian” (далее Minian). Набор параметров для оптимизации и диапазон их значений представлены в разделе 2.3 (табл. 2). Исследование проводилось на модельном наборе данных. Паттерны активности были синтезированы с использованием модели, описанной в разделе 2.1. Параметры модели генератора выбирались таким образом, чтобы пространственно-временные характеристики смоделированных паттернов активности соответствовали характеристикам, наблюдаемым в реальных данных. С этой целью мы использовали экспериментальный набор данных из репозитория Minian (https://github.com/denisecailab/minian/tree/master/demo_movies). Оптимальные параметры Minian определялись с помощью проверки соответствия меж-

ду пространственными характеристиками активности, полученными с помощью Minian, и известными параметрами генерации смоделированных паттернов.

Следующей целью данной работы было исследование взаимосвязи между оптимальными значениями параметров и уровнем шума исходных данных. Для этого в каждом кадре модельных данных мы добавляли случайный шум с равномерным распределением в заданном диапазоне. Оптимальность значения параметра определяли на основе F -меры. В качестве оптимального значения параметра выбирали такое, при котором значение F -меры было максимальным.

Создание модельных данных

Динамику кальциевой активности в момент времени t в пространственных координатах \bar{x} на сериях изображений, моделирующих данные микроскопа, определяли следующим уравнением:

$$f(t, \bar{x}) = \text{Relu}[F + B + UN(\text{ampl})], \quad (1)$$

где F – модель активности нейронов, представленная в виде суммы N_g пространственно-временных паттернов активности (компонентов):

$$F = \sum_{g=1}^{N_g} H(t - t_0) A_g T_g(t) SP_g(\bar{x}), \quad (2)$$

где N_g – количество компонентов активности (количество активных нейронов); g – индекс нейрона; t – время; $\bar{x} = \{x, y\}$ – вектор пространственных координат; A_g – амплитуда активности g -го нейрона; t_0 – время начала активности g -го нейрона (индекс g при t_0 в уравнении опущен); $T_g(t)$ – временная динамика активности g -го нейрона; H – функция Хевисайда, которая устанавливает активность g -го нейрона равной нулю до момента начала активности t_0 (индекс g при t_0 в уравнении опущен).

В нашем исследовании мы не моделировали временную динамику, а напрямую использовали динамику кальциевой активности, полученную при обработке экспериментальных данных в пакете Minian со значениями параметров по умолчанию. Пространственное распределение активности g -го нейрона $SP_g(\bar{x})$ моделировали следующим образом:

Таблица 1. Список наборов данных кальциевой визуализации для миниатюрной флуоресцентной однофотонной микроскопии
 Table 1. List of datasets for single-photon calcium imaging

Название статьи	Год	Набор данных		Примечание
		модельные	экспериментальные	
Seeds Cleansing CNMF for Spatiotemporal Neural Signals Extraction of Miniscope Imaging Data https://arxiv.org/abs/1704.00793	2017	Набор данных с разным уровнем шума	Набор данных коры головного мозга мышей	Смоделировано 100 нейронов в виде сферической двухмерной Гауссовой функции со средним диаметром нейрона, сравнимым с реальными данными. Фон был извлечен из реальных видеозаписей с микроскопом для однофотонной идентификации. Отношение амплитуды между сигналом и фоном (уровень сигнала) варьировалось от 0.05 до 0.8 с шагом 0.05
MINIPIPE: A Miniscope 1-Photon-Based Calcium Imaging Signal Extraction Pipeline	2018	Один демонстрационный файл модельных данных в формате <i>.mp4</i> с разным уровнем сигнала https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6084484/bin/NIHMS978786-supplement-2.mp4 16 видеороликов, имитирующих динамику кальция в нейронах в формате <i>.mp4</i>	Демонстрационный файл (<code>demo_minipipe.m</code>) с данными, полученными с помощью микроскопа UCLA в формате <i>.m</i> https://github.com/JinghaoLu/MINIPIPE#dataset Набор данных коры головного мозга мышей и зоны X зебрафиш	16 видеоизображений были синтезированы в виде серии 5-минутных видеороликов с частотой кадров в секунду, равной 10, содержащих 100 нейронов, имеющих характеристики, сопоставимые с экспериментальными данными. Нейроны были смоделированы с помощью сферической двухмерной Гауссовой функции. Фон извлекался из реальных видеозаписей однофотонной миниатюрной флуоресцентной микроскопии. Отношение амплитуды между сигналами и фоном (уровень сигнала) варьировалось от 0.05 до 0.8 с шагом 0.05
Efficient and accurate extraction of <i>in vivo</i> calcium signals from microscopic video data	2018	Набор данных в формате <i>.mat</i> https://caiman.flatironinstitute.org/~neuro/caiman_downloadables/sim.mat	Набор данных стриатума, префронтальной коры, гиппокампа, ядра ложа терминальной полоски (BNST) в формате <i>.mat</i> https://datadryad.ornl.gov/dataset/doi:10.5061/dryad.kr17k	Нейроны моделировались с помощью сферической двухмерной Гауссовой функции со средним диаметром, сопоставимым с реальными данными. Данные моделировались с разным коэффициентом соотношения сигнал-шум (SNR) и количеством клеток. Используемые значения SNR: 1, 2, 3, 4, 5, 6. Количество клеток: 2, 50, 200 и количество кадров 1000 и 2000

Таблица 1. Окончание

Название статьи	Год	Набор данных		Примечание
		модельные	экспериментальные	
CaImAn an open-source tool for scalable calcium imaging data analysis	2019	Набор данных в формате <i>.mat</i> <i>test_sim.mat</i> https://zenodo.org/record/1659149 <i>sim.mat</i> https://caiman.flatironinstitute.org/~neuro/caiman_downloadables/sim.mat	Аннотированные вручную наборы данных из различных областей мозга (гиппокамп, зрительная кора, теменная кора) с использованием нескольких вариантов GCaMP https://github.com/CodeNeuro/neurofinder Демо-данные в формате <i>.npz</i> https://github.com/flatironinstitute/Calman/blob/master/testdata/groundtruth.npz	Набор данных состоит из 9 экспериментальных наборов двухфотонных данных мыши, полученных <i>in vivo</i> . Каждый набор данных проверен вручную 3–4 валидаторами. На последующем этапе результаты валидации были объединены для создания “консенсусного” набора данных. Консенсусный набор данных принимался за “истину”. https://zenodo.org/record/1659149#_Xc_Wcs9Ki9s https://users.flatironinstitute.org/~neuro/caiman_paper/
Minian, an open-source microscope analysis pipeline	2022	Набор данных в формате <i>.nc</i> с разным соотношением сигнал-шум. https://cdn.elifesciences.org/articles/70661/elifesciences-fig16-data2-v2.zip	Набор данных гиппокампа CA1 мышей в формате <i>.avi</i> https://archive.softwareheritage.org/browse/directory/e11e29a1ec322ff836c3a0ca0abc3c2b0303fb81/?origin_url=https://github.com/denisecailab/minian&path=demo_movies&revision=a6d3339932df3c63aa46811fc70fc00aca09218d&snapshot=695d1c8410ede7ac197b94946b8f59eb122cbbb8	Нейроны моделировались с помощью сферической двумерной Гауссовой функции со средним диаметром, сопоставимым с реальными данными. Данные смоделированы с разным соотношением сигнал-шум (SNR) и количеством клеток. Используются SNR: 0.2, 0.4, 0.6, 1.0, 1.4 и 1.8. Количество клеток: 100, 300 и 500, количество кадров: от 4000 до 28000 с шагом 8000

.nc – независимый двоичный формат с открытым исходным кодом, используемый инструментами NetCDF под управлением Unidata.

.mat – формат контейнера двоичных данных MATLAB.

.npz – архивный формат для сохранения и загрузки массивов данных в библиотеке NumPy в языке программирования Python.

Таблица 2. Перечень использованных параметров Minian
Table 2. List of Minian analysis pipeline parameters

Название параметра	Значение по умолчанию	Диапазон значений	Краткое описание
'ksize'	7	3, 5, 9, 11	Параметр, управляющий медианной фильтрацией
'noise_freq'	0.06	0.005, 0.01, 0.02, 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.6, 0.8	Параметр, управляющий частотой среза
spatial 'sparse_penal'	0.01	0.0025, 0.0050, 0.0075, 0.05, 0.075, 0.1	Параметр, управляющий общей разреженностью пространственных следов (отпечатков)
temporal 'sparse_penal'	1	0.25, 0.50, 0.75, 1.25, 1.5, 1.75	Параметр, управляющий общей разреженностью кальциевой динамики и деконволюцией пиков
'wnd'	15	5, 7, 9, 11, 13, 17, 19	Параметр, управляющий морфологической операцией "tophat" для оценки фона 'wnd' – радиус элемента диска

Примечание:

1. Медианная фильтрация – это метод обработки сигналов или изображений, который использует медиану значений пикселей вокруг определенного пикселя для устранения выбросов или шума. Вместо вычисления среднего значения пикселей в окне фильтра медианная фильтрация заменяет значение пикселя медианой из соседних пикселей. Это помогает сгладить изображение и устранить аномалии, сохраняя при этом резкие границы и детали.

2. Частота среза (или граничная частота) – это частота, при которой амплитуда или энергия сигнала, проходящего через фильтр или систему, снижается до определенного уровня. В контексте сигнальной обработки частота среза определяет границу между пропуском сигнала и его подавлением фильтром. Например, в случае фильтра низких частот, частота среза указывает на частоту, ниже которой сигнал проходит через фильтр с минимальными изменениями, а выше которой сигнал подавляется или ослабляется.

3. Пространственный след (или пространственный отпечаток) относится к представлению пространственной информации в сигнале. Общая разреженность пространственных следов (отпечатков) относится к степени разреженности или распределению следов (отпечатков) в пространстве. Она характеризует, насколько равномерно или разреженно распределены следы или отпечатки на поверхности или в пространстве, а также сколько информации содержится в каждом следе или отпечатке. Высокая общая разреженность означает, что следы или отпечатки распределены с большим пространственным интервалом или имеют меньшую плотность, в то время как низкая общая разреженность указывает на более плотное распределение следов или отпечатков.

4. Разреженность в данном контексте относится к свойству результирующего кальциевого сигнала или динамики, где большинство значений или пиков имеют нулевые или очень низкие значения, в то время как некоторые из них имеют более высокие значения. Такая разреженность может быть результатом физиологических особенностей клеток или биологических процессов. В анализе кальциевых сигналов разреженность может быть использована для выделения и анализа релевантных событий или активаций.

5. Морфологическая операция "tophat" (преобразование в виде цилиндра) – это операция, используемая в математической морфологии и обработке цифровых изображений, для извлечения мелких элементов и деталей из заданных изображений.

1. Median filtering – a signal or image processing technique employed to eliminate outliers or noise, utilizing the median of pixel values surrounding a specific pixel. Rather than computing the average pixel value within the filter window, median filtering substitutes the pixel value with the median of adjacent pixels. This method aids in the enhancement of image smoothness and the elimination of irregularities, all while preserving distinct boundaries and intricate details.

2. The cutoff frequency represents the frequency at which the amplitude or energy of a signal, as it traverses a filter or system, is attenuated to a specific level. Within the realm of signal processing, the cutoff frequency establishes the demarcation between permitting the signal to pass through or impeding its progression by the filter. In the instance of a low-pass filter, for instance, the cutoff frequency signifies the frequency below which the signal undergoes minimal alteration while traversing the filter, above which the signal is suppressed or attenuated.

3. Spatial trace (or spatial footprint) denotes the depiction of spatial information within a signal. The collective spatial sparsity of spatial traces (or footprints) pertains to the extent of sparsity or distribution observed among the traces (or footprints) in space. It characterizes the uniformity or sparsity of the trace or print distribution across a surface or within a spatial context, as well as the amount of information encapsulated within each individual trace or print. A heightened overall sparsity indicates a wider spatial interval or reduced density in the distribution of traces or prints, whereas a diminished overall sparsity implies a denser allocation of traces or prints.

4. Sparsity – the resultant calcium signal or dynamics, whereby a majority of values or peaks possess zero or significantly low magnitudes, while a subset demonstrates elevated values. This sparsity phenomenon can arise from intrinsic cellular properties or biological processes. Within the domain of calcium signal analysis, leveraging sparsity can facilitate the isolation and examination of pertinent events or activations.

5. The morphological operation known as "tophat" (also referred to as cylinder transformation) is a technique employed within the domains of mathematical morphology and digital image processing. Its purpose is to extract small elements and intricate details from given images.

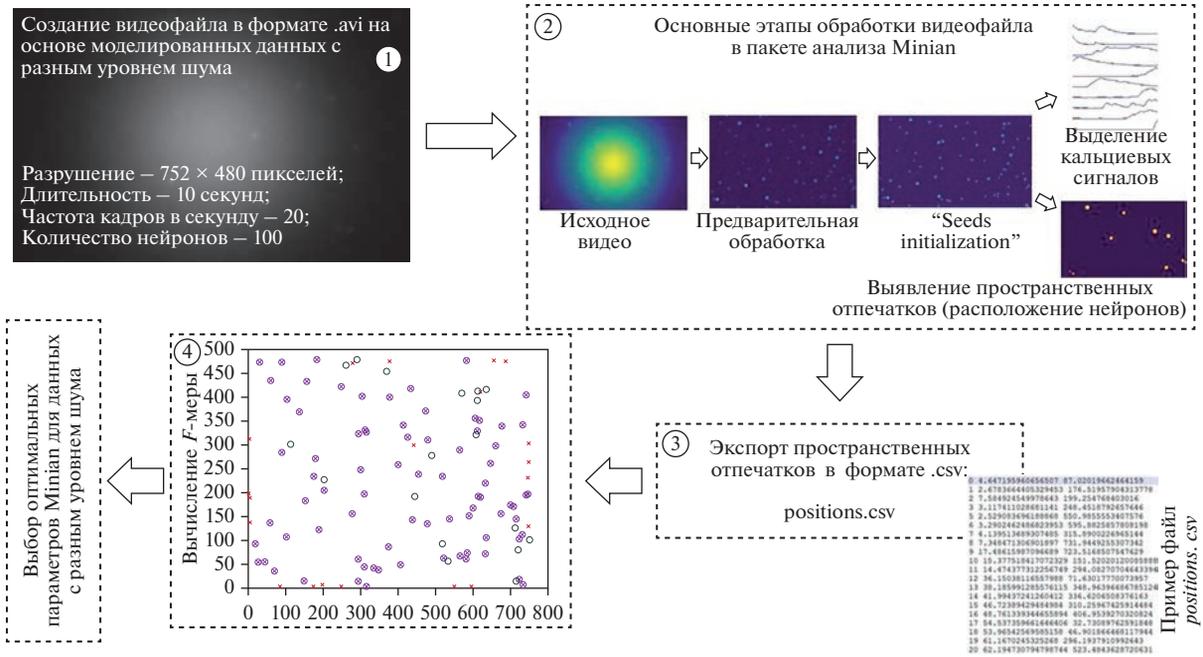


Рис. 1. Этапы, необходимые для поиска оптимальных параметров Minian: (1) создание видеофайла в формате AVI с модельными данными, (2) обработка видеофайла в пакете анализа Minian с разными значениями параметров, (3) экспорт данных из Minian в формате CSV и (4) вычисление F_1 -меры.
Fig. 1. Pipeline for optimizing Minian parameters involves four steps: (1) generating a simulated video file in AVI format, (2) processing it in the Minian analysis pipeline with different parameters, (3) exporting the spatial footprints and calcium traces data from Minian in CSV format, (4) calculating the F_1 score.

$$SP_g(\bar{x}) = e^{-\frac{(\bar{x}-\bar{m}_g)^T S_g^{-1}(\bar{x}-\bar{m}_g)}{2}}, \quad (3)$$

где \bar{m}_g — координаты центра активности g -го нейрона; S_g^{-1} — обратная ковариационная матрица пространственного распределения активности g -го нейрона; B — модель фоновой активности, представленная в виде суммы N_b пространственно-временных фоновых паттернов (компонентов):

$$B = \sum_{b=1}^{N_b} K_b \sin(w_b t + \varphi_b) e^{-\frac{(\bar{x}-\bar{m}_b)^T S_b^{-1}(\bar{x}-\bar{m}_b)}{2}}, \quad (4)$$

где b — индекс фоновой составляющей; N_b — количество компонентов фоновой активности; K_b — амплитуда b -й составляющей фона; w_b — частота b -го компонента фона; φ_b — фаза b -го фонового компонента; \bar{m}_b — пространственный центр b -го компонента фона; S_b^{-1} — обратная ковариационная матрица пространственного распределения b -го компонента фона; $UN(ampl)$ представляет собой аддитивный равномерный шум, выбранный

из диапазона $[-ampl, +ampl]$, функция $Relu$ определена как $Relu(x) = \max(0, x)$.

Определение оптимальных значений параметров Minian

Оптимальные параметры пакета анализа данных минискапа Minian были определены нами следующим образом (рис. 1):

1. Выбрали набор данных, полученных с помощью минискапа, для которых требовалось подобрать оптимальные значения параметров Minian.

2. Настроили параметры модели генератора, как описано в разделе 2.1.

Динамику кальциевой активности, полученную при обработке в Minian со значениями параметров по умолчанию, мы использовали как временную составляющую модели (2).

Пространственные компоненты включали центр области активности и ковариационную матрицу, характеризующую пространственное распределение амплитуды активности. Диагональные элементы ковариационной матрицы определяли размер моделируемой области активности эллиптической формы

вдоль горизонтальной и вертикальной осей. Недиагональные элементы определяли наклон эллипса области активности.

В данном исследовании мы не ставили целью обеспечить реалистичное моделирование фона, так как это требует отдельного исследования, затрагивающего такие факторы, как яркостная неоднородность, вызванная оптическими свойствами микроскопа, а также кальциевой динамикой вне фокальной плоскости. Мы использовали один низкочастотный фоновый компонент, чтобы увеличить визуальное сходство между модельными и экспериментальными данными.

Мы моделировали шум как случайный аддитивный компонент, применяемый независимо к каждому пикселю в каждом изображении. Значение шума выбирали из равномерного распределения в пределах ограниченного диапазона, который определялся относительно уровня сигнала. Уровень сигнала рассчитывали путем усреднения пиковой амплитуды сигнала всех нейронов за весь моделируемый период времени. Диапазон шума далее мы будем называть уровнем шума.

3. Синтезировали серию модельных данных с разным уровнем шума.

Например, диапазон шума может быть выбран равным 0.5 уровня сигнала (низкий уровень шума), равным уровню сигнала (средний уровень шума) или 1.5 уровня сигнала (высокий уровень шума).

4. Оценивали точность определения координат нейронов с помощью Minian, сравнив их с известными координатами модельного распределения.

Для оценки точности обнаружения активных областей использовали F -меру:

$$F = \frac{2tp}{2tp + fp + fn}, \quad (5)$$

где tp — количество истинно положительных, fp — количество ложноположительных, а fn — количество ложноотрицательных результатов идентификации активных областей (нейронов).

Выявление активной области (нейрона) с помощью Minian определяли как истинно положительное, если центр обнаруженной активной области находился в радиусе R от истинного положения моделируемого нейрона. Значение R определяли как максимум диагональных элементов ковариационной

матрицы пространственного распределения моделируемой активности. Количество ложноотрицательных обнаружений определяли на основе количества модельных нейронов в окрестности радиуса R , которые не были обнаружены с помощью Minian. Нейроны идентифицировали как ложноположительные, если в окрестности радиуса R не было соответствующего модельного нейрона. F -мера отображала степень соответствия истинного (модельного) пространственного распределения нейронов и распределения нейронов, обнаруженных с помощью Minian.

5. Выполняли шаг “4” на модельных данных, с разным уровнем шума и значениями параметров Minian.

Этот шаг позволял оценить зависимость точности обнаружения нейронов от уровня шума, а также возможность настройки параметров Minian для различных уровней шума.

6. Оценивали уровень шума на экспериментальных данных и использовали параметры Minian, определенные как оптимальные на модельных данных (шаг “5”) с ближайшим значением относительного уровня шума.

$$NoiseStrength = Average_{x,y,t} (abs(I_{x,y,t+1} - I_{x,y,t})), \quad (6)$$

$\{x,y\} \in BMask,$

где $Average_{x,y,t}$ означает усреднение по пространственному (x,y) и временному (t) изменениям. Пространственное усреднение выполняли только в пределах области фона (фоновой маски). $I_{x,y,t+1}$ и $I_{x,y,t}$ — значения интенсивности оттенков серого на видеоизображении кальциевой динамики в координатах (x,y) и в кадрах $t + 1$ и t соответственно; $BMask$ — маска фона, где $BMask(x,y) = 1$, если (x,y) находится в локальной окрестности радиуса R любого нейрона, и $BMask(x,y) = 0$ в противном случае. Величину R выбирали как радиус ограничивающей окружности нейрона типичного размера. Относительный уровень шума вычисляли путем деления уровня шума на уровень сигнала, который рассчитывался, как описано в шаге “2”. Программа C++ для вычисления относительного уровня шума представлена в дополнительных материалах.

Параметры пакета анализа “Minian”

В данной работе мы рассмотрели вопрос выбора оптимальных значений определенно-го набора параметров в Minian. Описание и

диапазон значений каждого параметра приведены в табл. 2. Мы выбрали именно эти параметры для оптимизации, поскольку они легко настраиваемы с помощью встроенных инструментов визуализации, доступных в Minian. Оптимизация параметров проводилась независимо друг от друга. При обработке модельных данных в Minian мы изменяли только один рассматриваемый параметр, оставляя остальные параметры со значениями по умолчанию. Значения параметров по умолчанию указаны в файле pipeline.ipynb, расположенном в репозитории Minian. Модельные данные были сгенерированы с использованием программы, написанной на языке программирования C++, реализующей модель, подробно описанную в разделе 2.1. Вычисления и визуализация модельных данных были проведены с применением библиотеки OpenCV (версия 3.X).

Используемое оборудование

Анализ параметров Minian проводили на персональном компьютере, оснащённом процессором Intel Xeon E3-1246 v3 с частотой 3.5 ГГц, 32 ГБ оперативной памяти DDR3 и операционной системой Windows 10 LTSC (версия 10.0.17763 Build 17763). В качестве программных инструментов использовали python 3.8.8, conda 4.12.0, Minian версии 1.2.1.

Статистический анализ

Для всех рассматриваемых значений параметров в Minian были обработаны 3 набора модельных данных, каждый из которых включал 10 видеофайлов. Каждый набор данных соответствовал определённому уровню шума: низкий, средний и высокий. Результаты, представленные на графиках, представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Для оценки статистической значимости использовался тест Манна–Уитни. Сравнение осуществлялось внутри одного набора данных. На графиках звездочками указаны достоверные изменения F -меры относительно значения F -меры при значении параметра по умолчанию для групп данных с низким (зеленый цвет), средним (синий цвет) и высоким (красный цвет) уровнем шума соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Модельные данные с разным уровнем шума

Модельный набор данных синтезировали с тремя разными уровнями шума, следуя процедуре, описанной в разделе 2.2. Пространственно-временные характеристики активности в модельных данных соответствовали характеристикам экспериментального набора данных (https://github.com/denisecailab/minian/tree/master/demo_movies). При генерации модельных данных использовали следующие параметры модели: пространственное разрешение 752×480 пикселей, продолжительность 10 секунд, частота кадров – 20 кадров в секунду, 100 нейронов.

Координаты нейронов выбирали случайным образом из равномерного распределения с диапазонами: $[0, \text{ширина изображения})$, $[0, \text{высота изображения})$ по горизонтальной и вертикальной осям. В качестве временных компонентов модельной активности использовали динамику активности, полученную в результате обработки экспериментальных данных (https://github.com/denisecailab/minian/tree/master/demo_movies) пакетом анализа Minian с использованием настроек по умолчанию. Значение амплитуды A_g устанавливали равным 3 для каждого g -го нейрона, для обеспечения визуального сходства между модельными и экспериментальными данными. Диагональные компоненты ковариационной матрицы (уравнение (4)) выбирали случайным образом из равномерного распределения со значениями в диапазоне от 9 до 14. Такой диапазон был выбран в целях визуального соответствия размеров модельных областей активности и размеров областей активности, наблюдаемых в экспериментальных данных. Недиagonальные элементы ковариационной матрицы задавали случайным образом в диапазоне $[0, 0.25 * \min(\text{диагональные элементы})]$ для обеспечения визуального разнообразия форм областей активности. Фон в уравнении 4 моделировали одним компонентом со следующими параметрами: $K_b = 75$; $w_b = 0.001$; $\phi_b = \frac{\pi}{2}$. Диагональные компоненты ковариационной матрицы устанавливали равными 20000, а недиагональные компоненты ковариационной матрицы – равными 0. Вектор \bar{m}_b представлял собой координаты центра изображения. Используемая модель фона позволяла имитировать изменения яркости от центра к периферии изображения,



Рис. 2. Примеры изображений модельного набора данных с разным уровнем шума: низким (0.09 ± 0.003), средним (0.27 ± 0.035) и высоким (0.76 ± 0.067).

Fig. 2. Simulated calcium activity images with different levels of noise: low (0.09 ± 0.003), medium (0.27 ± 0.035) and high (0.76 ± 0.067).

аналогично яркостной неоднородности, наблюдаемой в экспериментальных данных.

Далее было выполнено улучшение визуального сходства модельных данных с экспериментальными данными. Этот дополнительный этап обработки включал два Гауссовых размытия. Первое размытие реализовывали с размером ядра свертки 5×5 и стандартным отклонением 5 по каждой оси. Это размытие было применено для подавления высокой резкости синтезированных изображений, которая обычно отсутствует в реальных данных. Второе Гауссово размытие реализовывали с использованием ядра свертки размером 21×21 и стандартным отклонением 21 по каждой оси. Оно имитировало эффект свечения вокруг активных нейронов, наблюдаемый в экспериментальных данных. Результирующее изображение в градациях серого вычисляли как сумму размытых изображений.

Для генерации трех групп модельных данных с разными уровнями шума использовали программу, написанную на языке программирования C++. Эта программа реализовывала модель, описанную в разделе 2.1. Уровень шума устанавливали равным 0.5 от уровня сигнала для группы “малый шум”, равным уровню сигнала для группы “средний шум” и 1.5 для группы “высокий шум” (раздел 2.2 “шаг 2”). Каждая группа состояла из 10 смоделированных образцов с различной динамикой активности, извлеченной из набора экспериментальных данных (https://github.com/deniseailab/minian/tree/master/demo_movies) с помощью пакета анализа Minian с использованием настроек по умолчанию и различным пространственным распределением центров нейронов. Примеры отдельных кадров синтезированных

образцов с разным уровнем шума показаны на рис. 2. Модельные данные имели такое же временное и пространственное разрешение, продолжительность и количество нейронов, что и экспериментальные данные из репозитория Minian. Увеличение относительной силы шума (на рис. 2 представлено слева направо) приводило к появлению визуальной зернистости. Для оценки относительной силы шума уровень сигнала рассчитывали из динамики активности, полученной с помощью Minian с настройками по умолчанию, после чего рассчитывали относительную силу шума в соответствии с процедурой, описанной в разделе 2.2 (шаг 6). Средние значения силы шума составляли 0.09 ± 0.003 , 0.27 ± 0.035 и 0.76 ± 0.067 для групп с низким, средним и высоким уровнем шума соответственно. Для сравнения — относительная сила шума в экспериментальных данных из репозитория Minian составляла 0.68. Выбор трех разных уровней шума, включая близкий к наблюдаемому в экспериментальных данных, позволял анализировать закономерности изменения оптимальных параметров Minian при изменении уровня шума.

Оптимальные значения параметров Minian

В этом разделе мы рассмотрим оптимальные значения параметров пакета анализа Minian. Под оптимальными значениями параметров мы понимаем те, при которых достигается максимальное значение F -меры. Для этого мы провели серию экспериментов с модельными данными разного уровня шума и различными параметрами Minian (табл. 2): *'ksize'* — параметр, управляющий медианной фильтрацией; *'noise_freq'* — параметр, управ-

ляющий частотой среза, т.е. границей между пропусканием сигнала и его подавлением фильтром; *spatial 'sparse_penal'* – параметр, управляющий общей разреженностью пространственных следов (отпечатков); *temporal 'sparse_penal'* – параметр, управляющий общей разреженностью кальциевой динамики и деконволюцией пиков; *wnd'* – параметр, управляющий морфологической операцией “tophat” для оценки фона. При использовании стандартных значений параметров Minian *F*-мера составляла 0.90 ± 0.01 при низком уровне шума, 0.77 ± 0.04 при среднем и 0.53 ± 0.03 при высоком уровне шума соответственно.

На первом этапе мы провели обработку модельных данных, изменяя только параметр *'ksize'* (рис. 3 (а)). Как показано на рис. 3 (а), *F*-мера достоверно не изменялась при изменении параметра *'ksize'* относительно значения по умолчанию для набора данных с низким уровнем шума. Однако для данных со средним и высоким уровнем шума значение *F*-меры значительно снижалось при уменьшении значения параметра *'ksize'* и возрастало при увеличении значения параметра относительно значения по умолчанию. Примечательно, что для данных с высоким уровнем шума *F*-мера значительно увеличилась при значениях параметра *'ksize'*: 9 (0.71 ± 0.02) и 11 (0.77 ± 0.01) относительно значения *F*-меры при использовании параметра *'ksize'* со значением по умолчанию, равным 7.

После оценки параметра *'ksize'* мы также проанализировали *F*-меру для параметров *'noise_freq'*, *spatial 'sparse_penal'*, *temporal 'sparse_penal'* и *'wnd'* (рис. 3 (б), 4–6). Мы провели парное сравнение между значением *F*-меры при использовании выбранного параметра по умолчанию и значением *F*-меры при использовании этого же параметра, но с другим значением внутри каждой группы данных. При низком уровне шума не наблюдалось зна-

чимых изменений *F*-меры при увеличении или уменьшении значений параметров *spatial 'sparse_penal'*, *temporal 'sparse_penal'* и *'wnd'* относительно их значений по умолчанию. Однако при значении параметра *'noise_freq'*, равном 0.01, было обнаружено значительное снижение значения *F*-меры, до 0.84 ± 0.01 .

Для данных со средним уровнем шума было обнаружено значительное увеличение *F*-меры при следующих значениях параметра *'noise_freq'*: 0.2 (0.91 ± 0.01), 0.3 (0.90 ± 0.01) и 0.5 (0.89 ± 0.01) (рис. 3 (б)). Аналогично *F*-мера существенно возрастала при значениях параметров *spatial 'sparse_penal'*: 0.05 (0.91 ± 0.01) и 0.075 (0.89 ± 0.01) и *temporal 'sparse_penal'*: 1.5 (0.89 ± 0.01) и 1.75 (0.90 ± 0.01) (рис. 4). При изменении параметра *'wnd'* значение *F*-меры достоверно не изменялось.

Для данных с высоким уровнем шума изменение значений параметра *'noise_freq'* приводило к значимым изменениям *F*-меры: 0.01 (0.77 ± 0.01), 0.02 (0.74 ± 0.02), 0.1 (0.74 ± 0.02), 0.2 (0.89 ± 0.01), 0.3 (0.86 ± 0.01), 0.45 (0.83 ± 0.01), 0.6 (0.83 ± 0.02) и 0.8 (0.83 ± 0.02). Более того, увеличение значений параметра *spatial 'sparse_penal'* приводило к увеличению *F*-меры: 0.05 (0.89 ± 0.01), 0.075 (0.1 ± 0.01) и 0.1 (0.1 ± 0.01) (рис. 4 (а)). Аналогичные результаты были получены для параметра *temporal 'sparse_penal'* (рис. 4 (б)): 1.25 (0.68 ± 0.02), 1.5 (0.84 ± 0.01) и 1.75 (0.86 ± 0.02). Также значимые изменения *F*-меры: 5 (0.78 ± 0.03), 7 (0.77 ± 0.02), 9 (0.73 ± 0.03) и 11 (0.65 ± 0.01) – наблюдались при уменьшении значений параметра *'wnd'* (рис. 5).

Таким образом, можно сделать вывод, что для данных с низким уровнем шума значения по умолчанию параметров, таких как *'ksize'*, *'noise_freq'*, *spatial 'sparse_penal'*, *temporal 'sparse_penal'* и *'wnd'* являются оптимальными. Однако для данных со средним и высоким уровнем шума эти параметры требуется изменять как в сторону увеличения, так и в сторо-

Таблица 3. Рекомендации по выбору параметров Minian в зависимости от уровня шума исходных данных
Table 3. Minian parameter selection guide

Название параметра	Значение по умолчанию	Уровень шума		
		низкий	средний	высокий
<i>'ksize'</i>	7	По умолчанию	По умолчанию	11 (↑)
<i>'noise_freq'</i>	0.06	По умолчанию	0.2 (↑)	0.2 (↑)
<i>spatial 'sparse_penal'</i>	0.01	По умолчанию	0.05 (↑)	0.05 (↑)
<i>temporal 'sparse_penal'</i>	1	По умолчанию	1.75 (↑)	1.75 (↑)
<i>'wnd'</i>	15	По умолчанию	По умолчанию	5 (↓)

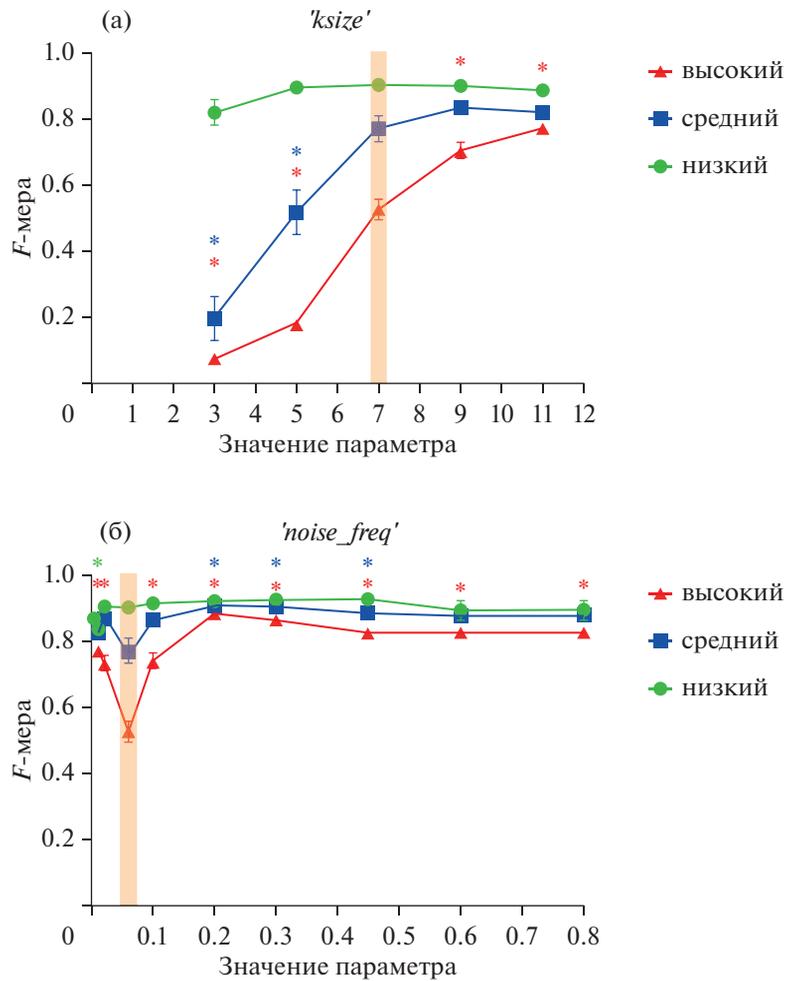


Рис. 3. График изменения значения F -меры в зависимости от значения параметра: (а) – $'ksize'$: 3, 5, 9, 11; (б) – $'noise_freq'$: 0.005, 0.01, 0.02, 0.06, 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.6, 0.8; для модельного набора данных с разным уровнем шума (низкий, средний, высокий). Оранжевым прямоугольником отображен диапазон значений F -меры для значения параметра по умолчанию при разных уровнях шума. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Зелеными, синими и красными “*” обозначены статистически значимые изменения F -меры относительно значения F -меры при значении параметра по умолчанию для групп данных с низким, средним и высоким уровнем шума соответственно.

Fig. 3. The $F1$ score is plotted as a function of parameter values: (a) – $'ksize'$: 3, 5, 9, 11; (б) – $'noise_freq'$: 0.005, 0.01, 0.02, 0.06, 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.6, 0.8; for simulated datasets with different noise levels (low, medium, high) processed through Minian. The orange rectangle on the graph indicates the range of $F1$ score at the default value of Minian parameters. The data are presented as mean \pm SEM. Green, blue and red “*” symbols indicate significant changes in the $F1$ score compared to the default $F1$ score value for the data groups characterized by low, medium and high noise levels, respectively.

ну уменьшения. На основании полученных результатов мы можем рекомендовать оптимальные значения параметров Minian в зависимости от уровня шума (низкий, средний и высокий) для модельного набора данных (табл. 3). Результаты данного исследования могут служить предварительным руководством при выборе соответствующих значений параметров для обработки экспериментальных данных с использованием пакета анализа Minian.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании мы сосредоточились на проблеме выбора оптимальных параметров в пакете анализа Minian. Мы исследовали, как изменение значений параметров Minian влияет на точность обнаружения нейронов в зависимости от уровня шума в исходных данных.

Как и ожидалось, при высоком уровне шума исходных данных значение параметра

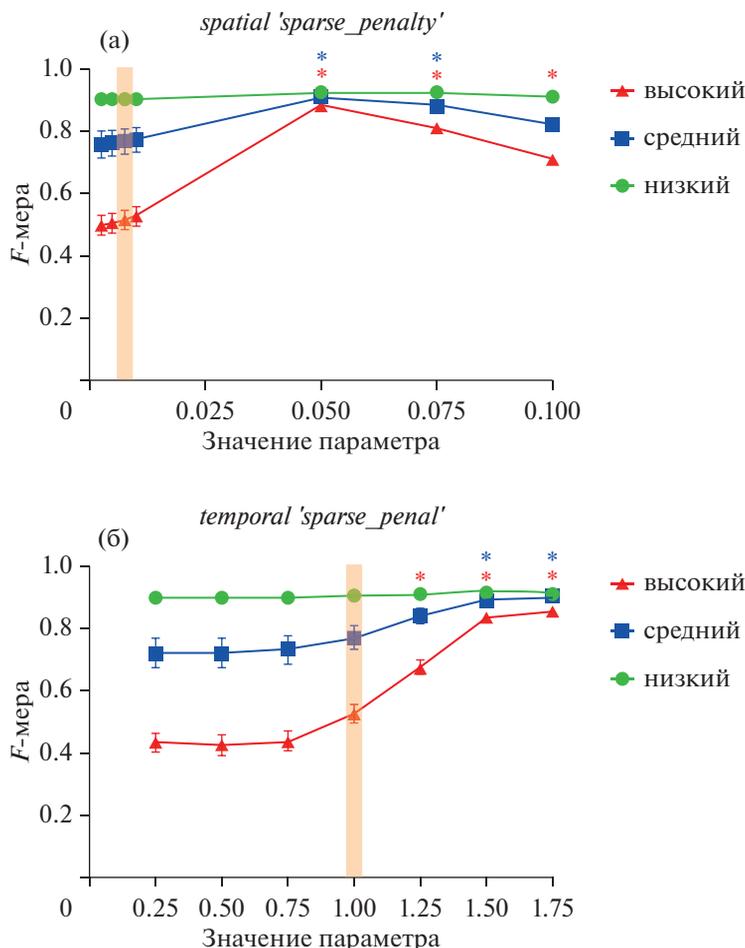


Рис. 4. График изменения значения F -меры в зависимости от значения параметра: (а) — *spatial 'sparse_penalty'*: 0.0025, 0.0050, 0.0075, 0.01, 0.05, 0.075, 0.1; (б) — *temporal 'sparse_penalty'*: 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75; для модельного набора данных с разным уровнем шума (низкий, средний, высокий). Оранжевым прямоугольником отображен диапазон значений F -меры для значений параметров по умолчанию при разных уровнях шума. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Зелеными, синими и красными “*” обозначены статистически значимые изменения F -меры относительно значения F -меры при значении параметра по умолчанию для групп данных с низким, средним и высоким уровнем шума соответственно.

Fig. 4. The $F1$ score is plotted as a function of parameter values: (a) — *spatial 'sparse_penalty'*: 0.0025, 0.0050, 0.0075, 0.01, 0.05, 0.075, 0.1; (б) — *temporal 'sparse_penalty'*: 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75; for simulated datasets with different noise levels (low, medium, high) processed through Minian. The orange rectangle on the graph shows the range of $F1$ score at the default value of Minian parameters. Data are presented as mean \pm SEM. Green, blue and red “*” symbols indicate significant changes in the $F1$ score compared to the default $F1$ score value for the data groups characterized by low, medium and high noise levels, respectively.

'ksize', контролирующего размер медианного фильтра, используемого для подавления шума, должно быть увеличено с 7 до 11. Медианный фильтр является широко применяемым инструментом в цифровой обработке сигналов и изображений для снижения шума. Значение параметра медианного фильтра следует увеличивать с увеличением уровня шума.

Интересно отметить, что значение параметра 'noise_freq' (частота среза) по умолчанию, равное 0.06, имело наименьшее значение F -меры по сравнению с другими значениями. Воз-

можно, это связано с тем, что список значений параметра 'noise_freq' является приблизительным и должен быть изменен под конкретный набор данных. Параметр 'noise_freq' отвечает за фильтрацию полезного сигнала от шума на основе частоты. Как и ожидалось, значение этого параметра должно увеличиваться с 0.06 до 0.2 по мере увеличения уровня шума. В документации к Minian на сайте разработчика, в частности в описании исходного кода, авторы указывают значение 0.25 в качестве значения по умолчанию для параметра 'noise_freq',

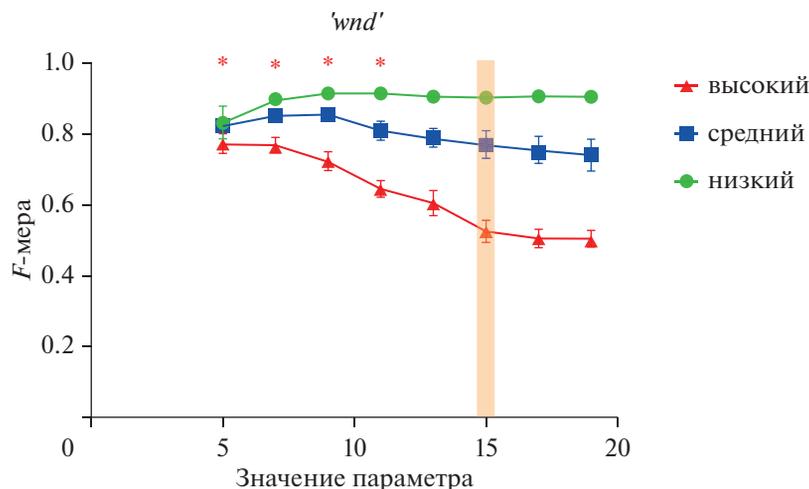


Рис. 5. График изменения значения F -меры в зависимости от значения параметра 'wnd' (5, 7, 9, 11, 13, 17, 19) для модельного набора данных с разным уровнем шума (низкий, средний, высокий). Оранжевым прямоугольником отображен диапазон значений F -меры для значения параметра 'wnd' по умолчанию при разных уровнях шума. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Синими и красными "***" обозначены статистически значимые изменения F -меры относительно значения F -меры при значении параметра по умолчанию для групп данных со средним и высоким уровнем шума соответственно.

Fig. 5. The $F1$ score is plotted as a function of the 'wnd' parameter values (5, 7, 9, 11, 13, 17, 19) for simulated datasets with different noise levels (low, medium, high) processed through Minian. The orange rectangle on the graph shows the range of $F1$ score at the default value of the 'wnd' parameter. The data are presented as mean \pm SEM. Blue and red "***" symbols indicate significant changes in the $F1$ score compared to the default $F1$ score value for the data groups characterized by medium and high noise levels, respectively.

которое близко к оптимальному значению, полученному на нашем наборе данных. Однако в репозитории с кодом указано значение 0.06 в качестве значения по умолчанию. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что значение параметра 'noise_freq' должно быть уменьшено с 0.06 до 0.02 при среднем уровне шума и с 0.06 до 0.01 при высоком уровне шума исходных данных.

Параметр *spatial 'sparse_penal'* регулирует разреженность получаемых пространственных следов¹. При увеличении значения этого параметра будет удалено больше пространственных следов, что является важным при высоком уровне шума из-за наличия большого количества артефактов. Значение параметра *spatial 'sparse_penal'* следует увеличивать с ростом уровня шума, от 0.01 до 0.05. Важно отметить, что чрезмерное увеличение значения этого параметра может привести к удалению полезных пространственных отпечатков.

¹ Пространственный след (или пространственный отпечаток) относится к представлению пространственной информации в сигнале.

Неожиданным оказалось то, что изменение значений параметра *temporal 'sparse_penal'* привело к изменению F -меры. Этот параметр контролирует разреженность результирующей кальциевой динамики² и деконволюции пиков. Предполагается, что это может быть связано с тем, что нейроны идентифицируются на основе флуоресцентных сигналов. Если полученный сигнал превышает определенный пороговый уровень, то пространственная область считается полезной и определяется как нейрон. Согласно полученным результатам, рекомендуется увеличить значение этого параметра от 1 до 1.75 по мере увеличения уровня шума.

² Разреженность в данном контексте относится к свойству результирующего кальциевого сигнала или динамики, где большинство значений или пиков имеют нулевые или очень низкие значения, в то время как некоторые из них имеют более высокие значения. Такая разреженность может быть результатом физиологических особенностей клеток или биологических процессов. В анализе кальциевых сигналов разреженность может быть использована для выделения и анализа релевантных событий или активаций.

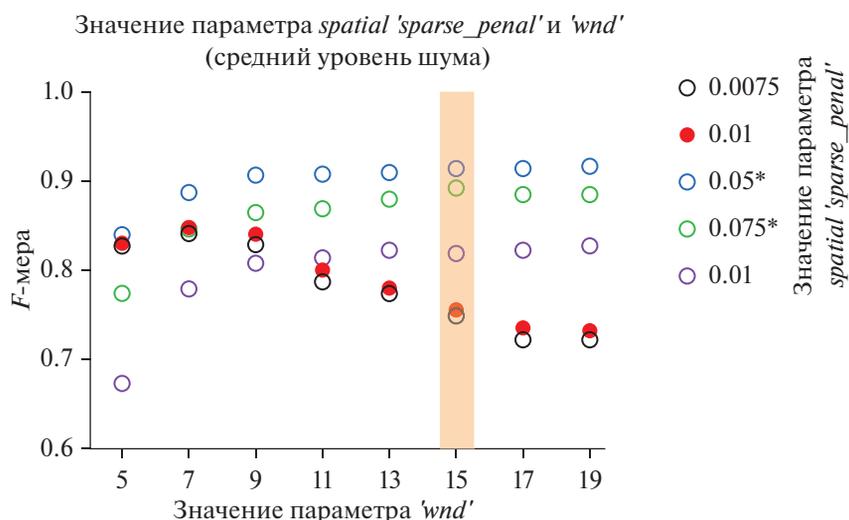


Рис. 6. График изменения значения *F*-меры при парном изменении значений параметров *'wnd'* (0.005, 0.01, 0.02, 0.06, 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.6, 0.8) и *spatial 'sparse_penal'* (0.0075, 0.01, 0.05, 0.075, 0.1) для модельного набора данных с разным уровнем шума (низкий, средний, высокий). Оранжевым прямоугольником отображен диапазон значений *F*-меры для значения параметра *'wnd'* по умолчанию при разных уровнях шума. Красными окружностями обозначены значения *F*-меры при стандартном значении параметра *spatial 'sparse_penal'*. Данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. (*) — указывает на значения параметров, при которых наблюдались достоверные изменения *F*-меры относительно значения *F*-меры при значении параметра по умолчанию.

Fig. 6. The *F1* score plotted as a function of *'wnd'* (0.005, 0.01, 0.02, 0.06, 0.1, 0.2, 0.3, 0.45, 0.6, 0.8) and *spatial 'sparse_penal'* (0.0075, 0.01, 0.05, 0.075, 0.1) parameters for simulated datasets with medium noise level. The orange rectangle on the graph indicates the range of *F1* score at the default value of *'wnd'* parameter. Red circles indicate the *F1* score at the default value of *spatial 'sparse_penal'* parameter. The data are presented as mean \pm SEM. (*) — indicates parameter values at which significant changes in the *F1* score compared to the *F1* score at the default parameter value.

Наконец, параметр *'wnd'*, который управляет морфологической операцией “tophat”³ для оценки фонового сигнала, следует оставить по умолчанию, то есть 15, при низком и среднем уровнях шума. Однако при высоком уровне шума рекомендуется уменьшить значение параметра с 15 до 5.

Полученные оптимальные значения параметров могут служить начальной отправной точкой для обработки экспериментальных данных. Для этой цели мы предлагаем оценить уровень шума в экспериментальных данных с помощью программы, написанной на языке программирования C++ (см. дополнительные материалы), и инициализировать обработку этих данных в пакете анализа Minian с использованием оптимальных значений

³ Морфологическая операция “tophat” (преобразование в виде цилиндра) — это операция, используемая в математической морфологии и обработке цифровых изображений, для извлечения мелких элементов и деталей из заданных изображений.

параметров, полученных на модельных данных с аналогичным уровнем шума.

Следует отметить, что в нашем исследовании не было рассмотрено влияние одновременного изменения нескольких параметров Minian на *F*-меру. В качестве предварительного исследования мы провели оценку влияния одновременного изменения двух параметров: *'wnd'* и *spatial 'sparse_penal'* — на изменение *F*-меры при среднем уровне шума (рис. 6). Полученные результаты согласуются с предыдущими: значение параметра *spatial 'sparse_penal'* следует увеличить с 0.01 до 0.05, в то время как значение параметра *'wnd'* должно остаться неизменным.

В дальнейшем мы планируем расширить наше исследование, используя общедоступные наборы данных для однофотонной кальциевой визуализации, а также оценить эффективность предложенного метода при одновременной настройке двух или более параметров.

Ограничения исследования

Как было отмечено ранее, в нашем исследовании использовался модельный набор данных, который имитирует пространственно-временные характеристики нейронной активности экспериментальных данных однофотонной микроскопии (образцы из репозитория Minian). Относительный уровень шума в этих экспериментальных данных сопоставим с высоким уровнем шума в модельном наборе данных. Результаты нашего исследования показывают, что изменение параметров Minian относительно значений по умолчанию может повысить точность обнаружения нейронов в случае высокого уровня шума в данных. Однако в случае низкого уровня шума в модельных данных мы не наблюдали существенных изменений в точности обнаружения нейронов при изменении параметров Minian относительно значений по умолчанию.

Рассматриваемый нами подход представляется перспективным для улучшения анализа данных однофотонной микроскопии. Однако следует отметить, что в данных, полученных с помощью двухфотонной и трехфотонной микроскопии, отношение сигнал-шум (SNR) значительно выше, чем в однофотонных данных, поэтому наш подход может быть менее эффективным для улучшения анализа таких данных. В нескольких исследованиях проводилась количественная оценка увеличения SNR при переходе от однофотонной к двухфотонной и трехфотонной микроскопии. Например, исследование (Zhou et al., 2018) указывает на увеличение SNR более чем на 40% при использовании двухфотонного возбуждения по сравнению с однофотонным возбуждением с использованием того же микроскопа. Трехфотонная микроскопия позволяет получать изображения с еще более высоким отношением сигнал/шум. Например, исследование (Escobet-Montalban et al., 2018) показывает, что на глубине 450 мкм SNR снижается всего на 15% в трехфотонном режиме, в то время как в двухфотонном режиме SNR снижается на 71%.

В табл. 1 приведены примеры исследований, в которых использовались модельные наборы данных для однофотонной миниатюрной микроскопии. В этих исследованиях моделированные наборы данных применялись для оценки точности обнаружения нейронов и паттернов их активности в различных

пакетах анализа. В нашей работе модельные данные использовались для определения оптимальных параметров Minian. Создание собственного модельного набора данных предоставило нам ряд преимуществ по сравнению с использованием существующих модельных данных. Мы могли гибко настраивать уровень шума, фон и пространственные характеристики нейронов, чтобы обеспечить большую схожесть с экспериментальными данными, полученными из определенной области мозга с использованием определенного микроскопа.

Далее мы сравниваем нашу методику генерации модельных данных с другими подходами. Процесс генерации модельных данных описан в статье (Zhou et al., 2018), где рассматривается метод CNMF-e для определения положения и динамики активности нейронов. В последующих исследованиях (Dong et al., 2022) применялась та же методика, предложенная (Zhou et al., 2018). В нашем исследовании мы использовали аналогичный подход для моделирования пространственного распределения нейронов, используя 2D-Гауссиан. В упомянутых работах использовалась модель, в которой временная динамика моделировалась в виде всплесков, генерируемых процессом Бернулли, за которыми следовал экспоненциальный спад. В нашей работе мы не моделировали временную динамику, а напрямую используем динамику активности, полученную в результате обработки экспериментальных данных с параметрами по умолчанию в Minian. Этот подход сводит к минимуму количество параметров генератора, которые необходимо настроить для точного представления реальных данных. Фон можно смоделировать с помощью модели случайного блуждания (Zhou et al., 2018) или просто используя статическое реальное изображение в качестве фона (Lu et al., 2018a). В нашем случае мы использовали однокомпонентный низкочастотный фон, который, в отличие от ранее упомянутых подходов, создает изображения, визуально похожие на реальные данные, и не оказывает сильного влияния на сигнал или шум. В части моделирования шума наша работа не имеет существенных отличий от существующих подходов — шум моделируется как аддитивный случайный компонент с равномерным распределением.

Наше исследование подтверждает целесообразность и предлагает способ настройки параметров Minian при среднем или высоком

уровне шума данных. Однако обобщение этих выводов и рекомендаций по корректровке параметров требует дальнейших исследований. Для улучшения обобщаемости этих рекомендаций целесообразно проверить полученные результаты на расширенной серии модельных данных. Синтезированный набор данных можно расширить, включив более сложное моделирование фона и варьируя количество активных нейронов.

В качестве альтернативы для улучшения обобщаемости рекомендаций по настройке параметров Minian для произвольных данных, дальнейшее развитие может быть сосредоточено на применении предлагаемого подхода к конкретным экспериментальным данным. Раздел 2.2 посвящен этой теме и описывает метод создания модельного набора данных, который воспроизводит пространственно-временные характеристики реальных данных. Однако этот процесс включает несколько этапов, требующих более детальной формализации. Например, в нашем исследовании фон был моделирован упрощенно, в то время как реалистичное моделирование фона требует отдельного исследования. Один из возможных способов избежать необходимости реалистичного моделирования фона — проверить устойчивость оптимальных параметров Minian на синтетических данных с различными статическими и динамическими фонами.

Первое направление состоит в повышении обобщаемости выводов и формулировании универсальных рекомендаций, включающих следующие шаги: 1) измерение уровня шума с использованием процедуры, описанной в разделе 2.2, и 2) настройка параметров Minian на рекомендуемые значения для измеренного уровня шума на шаге 6 процедуры. Второе направление связано с уточнением неопределенных аспектов процедуры генерации модельных данных, которые имитируют реальные данные, а затем — с применением оптимальных параметров Minian к реальным данным. Например, одним из таких аспектов является реалистичное моделирование фона. Первое направление предполагает широкомасштабную проверку полученных результатов на синтетических данных, включая различные модели фона и шума, разное количество нейронов, а также разные временные и пространственные разрешения. Второе направление включает уточнение неопределенных шагов в процедуре создания смоделированных данных,

особенно в отношении реалистичного моделирования фона.

Результаты нашего текущего исследования представляют интерес для исследовательского сообщества по следующим причинам:

1. Они демонстрируют целесообразность настройки параметров в соответствии с уровнем шума на основе наших синтетических данных.
2. Они позволяют оценить влияние изменений конкретных параметров на точность обнаружения нейронов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе была исследована зависимость между точностью обнаружения нейронов и значениями параметров пакета анализа Minian при обработке модельных данных с разным уровнем шума. В результате исследования мы предлагаем рекомендации по настройке этих параметров в зависимости от уровня шума исходных данных. При низком уровне шума и высоком отношении сигнал/шум значения параметров Minian по умолчанию являются оптимальными. Однако при увеличении уровня шума исходных данных наблюдаются существенные изменения в точности обнаружения нейронов при варьировании значений параметров Minian относительно значений по умолчанию.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарны Александру Митиневу за помощь в реализации программного обеспечения, Анастасии Большаковой за административную помощь, а также сотрудникам лаборатории молекулярной нейродегенерации и лаборатории синаптической биологии за полезные обсуждения и предложения.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-75-00028 (А.И.Е.) и программы стратегического академического лидерства Южного федерального университета (“Приоритет 2030”) (И.Б.). Финансовая поддержка была распределена следующим образом: результаты, изображенные на рис. 1–2, были поддержаны Российским научным фондом 22-75-00028, а результаты, изображенные на рис. 3–6, были поддержаны Программой стратегического академического лидерства Южного федерального университета (“Приоритет 2030”).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Набор модельных данных, использованных в представленной работе, дополнительные таблицы, а также программу, написанную на языке программирования C++, предназначенную для определения уровня шума, можно найти по ссылке https://mega.nz/folder/KSZT0TqC#CFWoZGxluxnvFJZFi_Uw5w, <https://disk.yandex.ru/d/WnDxW-spr3VUnw> и <https://www.jvnd.ru/supplemental-materials/>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aharoni D., Khakh B.S., Silva A.J., Golshani P. All the light that we can see: a new era in miniaturized microscopy. *Nature Methods*. 2019. 16 (1): 11–13.
- Bao Y., Soltanian-Zadeh S., Farsiu S., Gong Y. Segmentation of neurons from fluorescence calcium recordings beyond real time. *Nature Machine Intelligence*. 2021. 3 (7): 590–600.
- Barbera G., Jun R., Zhang Y., Liang B., Li Y., Lin D.-T. A miniature fluorescence microscope for multi-plane imaging. *Scientific Reports*. 2022. 12 (1): 16686.
- Cantu D.A., Wang B., Gongwer M.W., He C.X., Goel A., Suresh A., Kourdougli N., Arroyo E.D., Zeiger W., Portera-Cailliau C. EZcalcium: Open-Source Toolbox for Analysis of Calcium Imaging Data. *Frontiers in Neural Circuits*. 2020. 14.
- de Kraker L., Seignette K., Thamizharasu P., van den Boom B.J.G., Ferreira Pica I., Willuhn I., Levelt C.N., Tögt C.V.D. SpecSeg is a versatile toolbox that segments neurons and neurites in chronic calcium imaging datasets based on low-frequency cross-spectral power. *Cell Reports Methods*. 2022. 2 (10): 100299.
- Denk W., Strickler J.H., Webb W.W. Two-Photon Laser Scanning Fluorescence Microscopy. *Science*. 1990. 248 (4951): 73–76.
- Dong Z., Mau W., Feng Y., Pennington Z.T., Chen L., Zaki Y., Rajan K., Shuman T., Aharoni D., Cai D.J. Minian, an open-source miniscope analysis pipeline. *eLife*. 2022. 11: e70661.
- Engelbrecht C.J., Johnston R.S., Seibel E.J., Helmchen F. Ultra-compact fiber-optic two-photon microscope for functional fluorescence imaging *in vivo*. *Optics Express*. 2008. 16 (8): 5556–5564.
- Erofeev A.I., Barinov D.S., Gerasimov E.I., Pchitskaya E.I., Bolsunovskaja M.V., Vlasova O.L., Bezprozvanny I.B. NeuroInfoViewer: A Software Package for Analysis of Miniscope Data. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021. 51 (8): 1199–1205.
- Escobet-Montalban A., Gasparoli F.M., Nytk J., Liu P., Yang Z., Dholakia K. Three-photon light-sheet fluorescence microscopy. *Opt Lett*. 2018. 43 (21): 5484–5487.
- Friedrich J., Giovannucci A., Pnevmatikakis E.A. Online analysis of microendoscopic 1-photon calcium imaging data streams. *PLoS Comput Biol*. 2021. 17 (1): e1008565.
- Ghosh K.K., Burns L.D., Cocker E.D., Nimmerjahn A., Ziv Y., Gamal A.E., Schnitzer M.J. Miniaturized integration of a fluorescence microscope. *Nature Methods*. 2011. 8 (10): 871–878.
- Giovannucci A., Friedrich J., Gunn P., Kalfon J., Brown B.L., Koay S.A., Taxidis J., Najafi F., Gauthier J.L., Zhou P., Khakh B.S., Tank D.W., Chklovskii D.B., Pnevmatikakis E.A. CaImAn an open source tool for scalable calcium imaging data analysis. *eLife*. 2019. 8: e38173.
- Grienberger C., Konnerth A. Imaging calcium in neurons. *Neuron*. 2012. 73 (5): 862–885.
- Iwasaki S., Ikegaya Y. *In vivo* one-photon confocal calcium imaging of neuronal activity from the mouse neocortex. *J. Integr. Neurosci*. 2018. 17 (3–4): 671–678.
- Li M., Liu C., Cui X., Jung H., You H., Feng L., Zhang S. An Open-Source Real-Time Motion Correction Plug-In for Single-Photon Calcium Imaging of Head-Mounted Microscopy. *Frontiers in Neural Circuits*. 2022. 16.
- Liberti W.A., Perkins L.N., Leman D.P., Gardner T.J. An open source, wireless capable miniature microscope system. *J. Neural Engineering*. 2017. 14 (4): 045001.
- Lu J., Li C., Singh-Alvarado J., Zhou Z.C., Fröhlich F., Mooney R., Wang F. MIN1PIPE: A Miniscope 1-Photon-Based Calcium Imaging Signal Extraction Pipeline. *Cell Rep*. 2018a. 23 (12): 3673–3684.
- Lu J., Li C., Singh-Alvarado J., Zhou Z.C., Fröhlich F., Mooney R., Wang F. MIN1PIPE: A Miniscope 1-Photon-Based Calcium Imaging Signal Extraction Pipeline. *Cell Reports*. 2018b. 23 (12): 3673–3684.
- Mukamel E.A., Nimmerjahn A., Schnitzer M.J. Automated Analysis of Cellular Signals from Large-Scale Calcium Imaging Data. *Neuron*. 2009. 63 (6): 747–760.
- Pachitariu M., Stringer C., Dipoppa M., Schröder S., Rossi L.F., Dalgleish H., Carandini M., Harris K.D. Suite2p: beyond 10000 neurons with standard two-photon microscopy. *bioRxiv*. 2017. 061507.
- Pnevmatikakis E.A., Giovannucci A. NoRMCorre: An online algorithm for piecewise rigid motion correction of calcium imaging data. *J. Neuroscience Methods*. 2017. 291: 83–94.
- Pnevmatikakis Eftychios A., Soudry D., Gao Y., Machado T.A., Merel J., Pfau D. et al. Simultaneous Denoising, Deconvolution, Demixing of Calcium Imaging Data. *Neuron*. 2016. 89 (2): 285–299.
- Pochechuev M.S., Fedotov I.V., Ivashkina O.I., Roshchina M.A., Meshchankin D.V., Sidorov-Biryukov D.A., Fedotov A.B., Anokhin K.V., Zheltikov A.M. Reconnectable fiberscopes for chronic *in vivo* deep-brain imaging. *J. Biophotonics*. 2018. 11 (4): e201700106.
- Radstake F.D.W., Raaijmakers E.A.L., Luttge R., Zinger S., Frimat J.P. CALIMA: The semi-automated open-source calcium imaging analyzer. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2019. 179: 104991.
- Resendez S.L., Stuber G.D. *In vivo* Calcium Imaging to Illuminate Neurocircuit Activity Dynamics Underlying Naturalistic Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2015. 40 (1): 238–239.
- Robbins M., Christensen C., Kaminski C., Zlatic M. Calcium imaging analysis? how far have we come?

- [version 2; peer review: 3 approved]. F1000Research. 2021. 10 (258).
- Russell J.T. Imaging calcium signals *in vivo*: a powerful tool in physiology and pharmacology. *British J. Pharmacology*. 2011. 163 (8): 1605–1625.
- Sità L., Brondi M., Lagomarsino de Leon Roig P., Curreli S., Panniello M., Vecchia D., Fellin T. A deep-learning approach for online cell identification and trace extraction in functional two-photon calcium imaging. *Nature Communications*. 2022. 13 (1): 1529.
- ter Veer M.J.T., Pfeiffer T., Nägerl U.V. Two-Photon STED Microscopy for Nanoscale Imaging of Neural Morphology *In Vivo*. *Super-Resolution Microscopy: Methods and Protocols*. 2017. 45–64.
- Vogt N. Two-photon imaging in freely behaving mice. *Nature Methods*. 2022. 19 (5): 518–518.
- Wu X., Yang X., Song L., Wang Y., Li Y., Liu Y., Yang X., Wang Y., Pei W., Li W. A Modified Miniscope System for Simultaneous Electrophysiology and Calcium Imaging *in vivo*. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2021. 15.
- Zátonyi A., Madarász M., Szabó Á., Lőrincz T., Hodován R., Rózsa B., Fekete Z. Transparent, low-autofluorescence microECoG device for simultaneous Ca²⁺ imaging and cortical electrophysiology *in vivo*. *J. Neural Engineering*. 2020. 17 (1): 016062.
- Zhou P., Resendez S.L., Rodriguez-Romaguera J., Jimenez J.C., Neufeld S.Q., Giovannucci A., Friedrich J., Pnevmatikakis E.A., Stuber G.D., Hen R., Kheirbek M.A., Sabatini B.L., Kass R.E., Paninski L. Efficient and accurate extraction of *in vivo* calcium signals from microendoscopic video data. *eLife*. 2018. 7: e28728.
- Zong W., Obenhaus H.A., Skytøen E.R., Eneqvist H., de Jong N.L., Vale R., Jorge M.R., Moser M.-B., Moser E.I. Large-scale two-photon calcium imaging in freely moving mice. *Cell*. 2022. 185 (7): 1240–1256.e1230.
- Zong W., Wu R., Chen S., Wu J., Wang H., Zhao Z. et al. Miniature two-photon microscopy for enlarged field-of-view, multi-plane and long-term brain imaging. *Nature Methods*. 2021. 18 (1): 46–49.

ON OPTIMIZING MINISCOPE DATA ANALYSIS WITH SIMULATED DATA: A STUDY OF PARAMETER OPTIMIZATION IN THE MINIAN ANALYSIS PIPELINE

A. I. Erofeev^{a, #, †}, M. V. Petrushan^{b, †}, L. V. Lysenko^b,
E. K. Vinokurov^a, O. L. Vlasova^a, and I. B. Bezprozvanny^{a, b, c, ##}

^aLaboratory of molecular neurodegeneration, Peter the Great St. Petersburg polytechnic university, St. Petersburg, Russia

^bLaboratory of Synaptic Biology, Southern Federal University, Rostov-On-Don, Russia

^cDepartment of Physiology, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, TX, United States of America

[#]e-mail: alexander.erofeew@gmail.com

^{##}e-mail: ilya.bezprozvanny@utsouthwestern.edu

In vivo calcium imaging is widely used technique in neuroscience to evaluate the activity of neuronal networks. The miniscope, a single-photon miniature fluorescent microscope, has made it possible to conduct *in vivo* calcium imaging in freely moving animals. Various algorithms and software packages have been developed for the analysis of miniscope data. This study investigates the relationship between the sensitivity of neuron detection and the processing parameters utilized in the Minian analysis pipeline at different noise levels. To achieve this objective, we generated simulated data possessing certain attributes of an experimentally derived dataset. Simulated data was generated with various noise levels and processed through to the Minian analysis pipeline. Based on our findings, we provide recommendations for optimal values of Minian pipeline parameters depending on different noise levels. The results obtained in this study may serve as a preliminary guide for selecting appropriate parameter values during the processing of experimental data using the Minian analysis pipeline. The findings of this study are expected to be relevant to neuroscientists involved in the acquisition and processing of miniscope data.

Keywords: miniscope, fluorescence, calcium, Minian, modeling, parameter optimization

[†] These authors have contributed equally to this paper and share first authorship.