

БУТОРИНА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ЗРИТЕЛЬНЫХ И СЕНСОМОТОРНЫХ
ГАММА-ОСЦИЛЛЯЦИЙ В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА: МЭГ-ИССЛЕДОВАНИЕ**

Специальность 03.03.01 – Физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный психолого-педагогический университет»

Научный руководитель: д.б.н., профессор, руководитель Центра нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центр) ФГБОУ ВО МГППУ
Строганова Т. А.

Официальные оппоненты: д.б.н., профессор, чл.-корр. РАО, зав. лабораторией нейрофизиологии когнитивной деятельности ФГБНУ ИВФ РАО
Мачинская Р. И.

к.б.н., доцент, зав. лабораторией когнитивной психофизиологии НИУ ВШЭ
Чернышев Б. В.

Ведущая организация: Кафедра ВНД биологического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова

Защита диссертации состоится 25 октября 2017 г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 002.044.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова 5А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН.

Автореферат разослан «_____» 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.б.н. Иерусалимский В.Н.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность исследования

В исследованиях нейронной активности мозга животных было показано, что синхронизация суммарной спайковой активности локальных нейронных популяций зависит от осцилляций суммарных дендритных потенциалов, возникающих в гамма- (30–90 Гц) и бета- (15–30 Гц) диапазонах частот. Ключевую роль в их возникновении играет особый тип тормозных интернейронов, при патологии которых возникают как аномалии гамма-осцилляций (ГО), так и нарушения восприятия и когнитивных функций. Были получены убедительные доказательства того, что высокочастотные осцилляции особенно эффективны для поддержания координации нейронных разрядов в локальных и распределенных нейронных популяциях (Senkowski et al., 2008). Такая координация носит временной характер и отражает формирование функционального распределенного нейронного ансамбля, вовлеченного в обработку поступающей информации. Функциональные свойства ГО чрезвычайно привлекательны для исследования нейронных основ восприятия и когнитивных функций у человека.

Плодотворной экспериментальной моделью для исследования роли ГО в обработке информации в мозге человека является высокочастотная активность в зрительной и сенсомоторной системах. В инвазивных и неинвазивных исследованиях было продемонстрировано надежное и устойчивое возникновение ГО в зрительной и сенсомоторной коре человека при предъявлении простых зрительных стимулов или осуществлении произвольного движения (Crone et al., 2011; Muthukumaraswamy and Singh, 2013). Свойства этих высокочастотных осцилляций, их зависимость от параметров стимуляции и типа движений стали предметом интенсивных исследований в последнее десятилетие.

Большие надежды современные исследователи возлагают на результаты работ, в которых высокочастотные гамма- и бета-осцилляции изучаются при патологических состояниях мозга, таких как шизофрения, эпилепсия, аутизм и болезнь Альцгеймера (Herrmann and Demiralp, 2005; Uhlhaas et al., 2011). Считается, что взаимосвязи между возможными аномалиями ГО и патологическими состояниями мозга прольют свет как на соответствующие патофизиологические

механизмы, так и на роль высокочастотных осцилляций в обеспечении нормальных функций мозга.

Настоящее диссертационное исследование посвящено функциональной роли зрительных и сенсомоторных ГО в мозге здорового человека и при расстройствах аутистического спектра (РАС). Для выявления ГО мы использовали магнитоэнцефалографию (МЭГ), так как эта технология имеет необходимую чувствительность для их регистрации. Кроме того, мы исследовали последствия аномальных зрительных ГО для базовой зрительной функции ориентационной чувствительности на примере детей с РАС.

В диссертационном исследовании мы сконцентрировали внимание на нескольких нерешенных вопросах, касающихся функциональной роли высокочастотных гамма-осцилляций в сенсорных системах человека.

Во-первых, мы хотели проверить гипотезу о том, что сенсомоторные ГО, возникающие у человека после начала произвольного, но не пассивного движения, могут отражать механизмы контроля произвольного двигательного акта (Muthukumaraswamy et al., 2010). Эта гипотеза утверждает, что сенсомоторные ГО запускаются при совпадении во времени двух сигналов, поступающих к сенсомоторной коре – моторной команды к инициации движения и сигнала обратной связи от запланированного движения. Для проверки этой гипотезы мы разработали экспериментальную модель, основанную на иллюзии «зеркальной руки». Иллюзия связана с возникающим у человека впечатлением принадлежности к собственному телу зеркального отражения движущейся противоположной руки (Ramachandran, 2009). Мы ожидали, что если гипотеза справедлива, то зрительная обратная связь о реализации движения, синхронизированная с моторной командой, будет запускать ГО в полушарии, контралатеральном «зеркальной руке», даже в отсутствие проприоцептивного входа.

Во-вторых, мы предположили, что характеристики зрительных ГО – их частота и амплитуда – могут кодировать базовые характеристики поступающего в кору зрительного входа. В частности, увеличение скорости движения внешнего стимула требует более быстрого обмена информацией между нейронными популяциями, участвующими в его обработке, что может отражаться в повышении частоты зрительных ГО. Для проверки этой гипотезы мы разработали

экспериментальную модель, позволяющую оценить изменение характеристик зрительных ГО при изменении скорости движения зрительного стимула, и исследовали эти модуляции у типично развивающихся детей. Мы ожидали увидеть увеличение частоты ГО с увеличением скорости движения стимула, аналогичное тому, что наблюдалось у животных (Gray et al., 1997).

В-третьих, нейрофизиологические данные свидетельствуют о том, что свойства зрительных ГО зависят от баланса возбуждения и торможения в генерирующей их нейронной сети. Гипотеза нарушения этого баланса при аутизме предполагает, что свойства ГО могут быть изменены. Мы проверили эту гипотезу, используя экспериментальную модель модуляции характеристик ГО скоростью движения зрительного стимула при исследовании детей с РАС.

Актуальность исследования определена, с одной стороны, ключевой ролью, отводимой современными нейрофизиологическими теориями спонтанным и индуцированным ГО в осуществлении мозгом сенсорных и когнитивных функций, с другой стороны – недостаточной изученностью функциональной роли ГО в мозге человека. Прояснение закономерностей работы функциональной сети, генерирующей сенсомоторные ГО, важно для понимания неврологии движения, нейронных основ осознания человеком своего тела. В свете современных теорий о том, что аномалии ГО могут отражать изменения в функциональных сетевых взаимодействиях нейронных популяций коры, особый интерес может представлять раздел работы, посвященный зрительным ГО у детей с РАС.

Цель исследования

Цель исследования заключалась в изучении функциональной роли зрительных и сенсомоторных гамма-осцилляций в мозге человека.

Задачи исследования

1. Используя феномен «зеркальной руки», разработать экспериментальный подход и аналитические процедуры, позволяющие исследовать пространственно-временную динамику индуцированных гамма-осцилляций как при реальных произвольных движениях руки, так и при иллюзорном восприятии движения

собственной неподвижной руки в ситуации наблюдения за зеркальным отражением повторяющихся движений противоположной руки.

2. Исследовать роль зрительной и проприоцептивной обратной связи от совершаемого произвольного движения в запуске сенсомоторных гамма-осцилляций на основе анализа пространственно-временной динамики гамма-осцилляций при билатеральных и унилатеральных реальных движениях рук, а также при иллюзорных движениях «зеркальной руки».

3. Изучить частотно-временные свойства зрительных гамма-осцилляций в зависимости от скорости движения зрительного стимула у типично развивающихся (ТР) детей.

4. Выявить возможные изменения свойств зрительных гамма-осцилляций и их модуляции скоростью движения стимула у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС).

5. Проанализировать связь между степенью нарушений в свойствах зрительных гамма-осцилляций и нарушениями ориентационной чувствительности у детей с аутизмом.

Научная новизна

Научная новизна работы состоит в выяснении функциональной роли зрительных и сенсомоторных ГО в мозге человека – новой и быстро развивающейся области исследований, пока не принесшей однозначных результатов.

Результаты исследования сенсомоторных ГО при иллюзорном восприятии движения «зеркальной руки» как реального движения собственной конечности вносят существенный вклад в понимание нейронных основ осознания человеком своего тела. Впервые было показано, что зрительная обратная связь от произвольного движения рукой при наблюдении за ним через зеркало (т. н. феномен «зеркальной руки») индуцирует ГО в сенсомоторной коре полушария, ипсилатерального совершаемому движению, но контралатерального зеркальному образу движущейся руки. Наши данные указывают на то, что зрительная информация об исполнении движения, синхронизированная с моторной командой, может изменить режим обработки в сенсомоторной коре таким способом, который

высоко специфичен для собственных движений индивида. Мы предполагаем, что высокочастотный гамма-ответ на зеркальное отражение руки в сенсомоторной коре может, по крайней мере частично, отражать нейронный механизм, лежащий в основе иллюзии «зеркальной руки».

Впервые были получены данные о том, что у человека скорость движения контрастного зрительного стимула, в отличие от других его базовых характеристик (пространственной частоты, контраста, размера и т. д.), модулирует частоту индуцированных стимулом зрительных ГО. Функциональная роль увеличения частоты ГО при нарастании скорости движения может состоять в ускоренной передаче сигнала между нейронными популяциями, вовлеченными в обработку быстро меняющегося стимула. Выявлено, что у детей с РАС грубое нарушение этих закономерных модуляций частоты ГО скоростью движения сопряжено со сниженной ориентационной чувствительностью – базовой зрительной функцией, зависимой от латерального торможения на уровне первичной зрительной коры.

Теоретическая ценность и практическая значимость

Результаты исследования сенсомоторных ГО позволили выдвинуть новую гипотезу о том, что сетевые взаимодействия между нейронными популяциями коры в гамма-диапазоне частот запускаются сигналами обратной связи от произвольного движения и представляют собой уникальный нейронный код, по которому мозг распознает движение собственного тела. Замещающая функция искусственной зрительной обратной связи, направленной на запуск сетевых ГО в моторной коре, может объяснить эффективность «зеркальной терапии», которая способствует восстановлению двигательных функций руки у пациентов с инсультами (Thieme et al., 2012).

Анализ и декодирование высокочастотных сигналов в сенсомоторной системе открывает новые перспективы в усовершенствовании имеющихся методов нейрореабилитации и создании новых технологий восстановления двигательных функций.

Результаты исследования модуляции параметров зрительных ГО при изменении скорости движения стимула проясняют возможные патофизиологические механизмы нарушений обработки информации в мозге у

детей с РАС. Мы выдвинули гипотезу о том, что дефицит динамического диапазона модуляций частоты ГО может служить неинвазивным индикатором сниженной функциональности тормозных интернейронов у детей с РАС. Сходный дефицит в модуляциях гамма-частоты, судя по данным нейронных исследований, возникает в результате гипofункции особого типа возбуждающих NMDA-рецепторов на PV+ тормозных интернейронах. Каузальная роль гипofункции этих рецепторов в возникновении аутизма доказана как на животных моделях, так и в патологоанатомических исследованиях мозга детей с данной патологией развития (Billingslea, 2014; Oblak, 2011), но ее функциональные маркеры в мозге человека оставались неизвестными.

В целом, полученные данные о функциональной роли сенсомоторных и зрительных ГО принесли новые знания о мозговых процессах, вовлеченных в контроль произвольного движения и в обработку информации о скорости движения стимула в зрительной системе. Разработанные нами подходы к анализу ГО в МЭГ человека послужат инструментом для дальнейших фундаментальных исследований.

Результаты исследования сенсомоторных ГО могут быть использованы для создания методики персонализированной оценки эффективности «зеркальной» терапии, направленной на вовлечение, за счет зрительной обратной связи, неповрежденных конечностей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Условием генерации гамма-осцилляций в сенсомоторной коре мозга является совпадение во времени нисходящей команды к инициации движения и проприоцептивной либо зрительной обратной связи о совершении намеренного двигательного акта. Таким образом, сенсомоторные гамма-осцилляции могут отражать механизм, лежащий в основе восприятия человеком собственных произвольных движений.

2. У детей с типичным развитием нарастание скорости движения стимула приводит к резкому увеличению частоты зрительных гамма-осцилляций (≈ 20 Гц), указывая на ускоренную передачу сигнала между нейронными популяциями, вовлеченными в обработку быстро меняющегося стимула.

3. У детей с РАС аномально сниженная модуляция частоты зрительных

гамма-осцилляций скоростью движения сопряжена с дефицитом ориентационной чувствительности – базовой зрительной функции, зависящей от функциональности тормозных интернейронов в зрительной коре. В контексте современных представлений о механизмах контроля частоты гамма-осцилляций аномально узкий динамический диапазон частоты гамма-осцилляций свидетельствует о сниженной тонической возбудимости тормозных нейронов в зрительной коре мозга у детей с РАС.

Методология и методы

Для исследования зрительных гамма-осцилляций человека применяли экспериментальные модели, уже использовавшиеся в инвазивных исследованиях на приматах, а также разработали новый подход для изучения роли сенсомоторных гамма-осцилляций в иллюзии «зеркальной руки» у человека. Для регистрации сенсорных гамма-осцилляций и вызванных электромагнитных ответов мозга использовали многоканальную магнитоэнцефалографию. Анализировали сигналы от 204 планарных градиентометров. При усреднении сигналов по ансамблю реализаций применяли методы, направленные на получение как фазово-связанного отклика, так и общего нейронного ответа (total power) коры мозга на соответствующий стимул, скорректированные на величину предстимульной активности. Для анализа МЭГ-сигналов применяли методы спектрального анализа. Для статистического анализа данных использовали параметрические (Т-статистика, дисперсионный анализ с факторами повторных измерений) и непараметрические (пермутационная статистика) методы с поправками на множественные сравнения. Подробное изложение методов содержится в соответствующих разделах работы.

Апробация результатов работы

Материалы исследования докладывались на конференциях: ОНВМ (Organization for Human Brain Mapping) 2014 Annual meeting, Hamburg, 2014; 19th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG 2014), Halifax, 2014; International Meeting for Autism Research, Salt Lake City, 2015; 11 International conference «Intelligent Data Processing: Theory and Applications», Barcelona, 2016. Результаты исследования были представлены на семинарах, организованных в 2013

и 2015 гг. в центрах передовых исследований в области нейровизуализации в Лондоне и Кардиффе ("The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging", University College of London; Cardiff University Brain Research Imaging Centre), на совместном заседании центра нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центра) МГППУ и кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, а также неоднократно обсуждались на заседаниях центра нейрокогнитивных исследований МГППУ. По теме диссертационной работы опубликовано 7 работ в рецензируемых международных журналах, индексируемых в SCOPUS и WoS и рекомендованных ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, содержит 2 таблицы и 19 рисунков. Основной текст диссертации изложен на 120 страницах. Список литературы содержит 180 наименований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сенсомоторные гамма-осцилляции при реальных и иллюзорных движениях руки

В этом разделе работы проверялась гипотеза о том, что сенсомоторные ГО связаны с механизмами контроля произвольного движения. Мы ожидали, что ГО будут запускаться при совпадении во времени нисходящего и восходящего сигналов к сенсомоторной коре – команды к инициации движения от областей лобной коры, планирующих движение, и сигнала обратной связи о реализованном движении, даже если сигнал обратной связи поступил по зрительному, а не проприоцептивному входу.

Для проверки этой гипотезы была разработана специальная экспериментальная процедура.

Анализ магнитной активности мозга при реальных и иллюзорных движениях руки был проведен у 24 взрослых испытуемых, выполнявших либо синхронные движения обеими руками (билатеральные движения), либо двигавших только

правой рукой (унилатеральные движения). Во время выполнения унилатеральных движений испытуемый смотрел либо на неподвижную левую руку, либо на отражение движений правой руки в зеркале, тогда как его левая рука находилась за зеркалом и была неподвижна. В последнем случае «зеркальная» зрительная обратная связь (ЗЗОС) о движении левой руки вызывала у всех испытуемых иллюзию движения левой руки.

Вызванные ответы сенсомоторной коры. Первая из задач, поставленных в этом разделе работы, состояла в анализе характеристик ответов мозга, связанных по фазе с моментом начала реальных билатеральных и унилатеральных движений, и влияния на них ЗЗОС. При билатеральных движениях на МЭГ-сенсорах, расположенных над сенсомоторными областями коры обоих полушарий, наблюдались хорошо известные магнитные ответы, вызванные движением (Shibasaki, 2006). В обоих условиях с унилатеральным движением правым указательным пальцем амплитуда ответов в правом полушарии по сравнению с левым была существенно снижена. Статистические сравнения вызванных ответов при унилатеральных движениях руки с зеркальной зрительной обратной связью (ЗЗОС) и без нее выполнялись для сенсора 1133, расположенного над зоной представительства руки в сенсомоторной коре правого полушария. Для этого сенсора наблюдались максимальные вызванные поля в правом полушарии при реальных билатеральных движениях. Анализ показал, что во временном окне от 0 до 500 мс после начала движения ЗЗОС не оказывала значимого влияния на амплитуду ответа ($p > 0,157$, с поправкой на множественные сравнения). Таким образом, иллюзорные зеркальные движения правой рукой не влияли на вызванные ответы коры в ипсилатеральном по отношению к движению правом полушарии.

Индукцированные движением сенсомоторные осцилляции. Далее мы исследовали индуцированные (не связанные по фазе с моментом начала движения) осцилляции, регистрируемые сенсорами МЭГ при билатеральных движениях. Этот шаг был сделан для того, чтобы определить пространственно-спектральную зону интереса для последующей проверки нашей гипотезы. Анализ осуществляли в программе SPM 8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Для каждого сенсора были посчитаны частотно-временные репрезентации, скорректированные на дрейф базовой линии, которые затем были усреднены по времени от 0 до 500 мс после

начала движения. Эксплораторный SPM-анализ показал, что билатеральные движения индуцируют значимый подъем мощности и в низкочастотном диапазоне (2–7 Гц, пик на 2 Гц), и в гамма-диапазоне (55–85 Гц, пик на 62 Гц), сопровождаемый подавлением активности в диапазоне альфа–бета (10–35 Гц, пик на 22 Гц). Изменения в диапазоне альфа–бета и на низких частотах широко распространялись по сенсорам и были наиболее выражены над центральными регионами головы. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований. Как и в случае с вызванным ответом мозга на унилатеральные движения, ЗЗОС существенно не влияла на индуцированные движением изменения в синхронизации/десинхронизации активности в низких (менее 40 Гц) диапазонах частот МЭГ.

Значимый подъем мощности гамма-активности после начала движения наблюдался, главным образом, на МЭГ-сенсорах, расположенных над центральными областями головы. Эти ГО, вызванные движением, были более узко локализованы в пространстве сенсоров, чем модуляции мощности мю-ритма (см. например, Pfurtscheller et al., 2003).

Мы обнаружили, что билатеральные движения индуцировали надежный подъем мощности высокочастотных ГО (55–85 Гц) в правом полушарии с топографическим максимумом в сенсорах, расположенных над сенсомоторной корой. При этом движения пальцем правой руки без зрительной обратной связи не вызывали высокочастотных ГО в правом полушарии. Однако, точно такие же унилатеральные движения с зеркальной зрительной обратной связью запускали высокочастотный гамма-ответ в сенсомоторной коре правого полушария; величина этого ответа значимо отличалась от его величины в незеркальном условии. Таким образом, наш главный результат состоит в том, что наблюдение человеком за собственными движениями через зеркало индуцирует в сенсомоторной коре осцилляции, которые ранее рассматривались (Muthukumaraswamy, 2010) как исключительное свойство контроля произвольных движений, основанного на проприоцептивной обратной связи (Рис. 1).

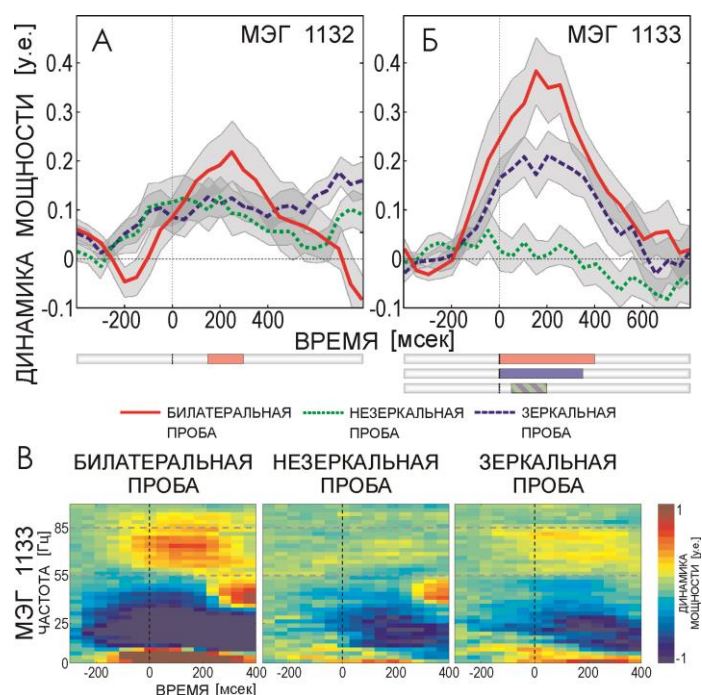


Рис. 1. Временная динамика мощности высокочастотных ГО. А и Б: огибающая мощности ГО (55–85Гц) для двух сенсоров, 1132 и 1133. Затемненные области показывают стандартную ошибку среднего. Горизонтальные полосы под каждой картинкой показывают временные промежутки, в которых мощность высокочастотных ГО, вызванных движением, значимо превышала мощность ($p < 0,025$ с поправкой на множественные сравнения) для билатерального условия (верхняя красная полоска) и для зеркального (средняя синяя полоска). Значимого подъема мощности высокочастотной ГО не обнаружено в условии без зеркала. Заметьте, что на графике А гамма-активность для зеркального и незеркального условий была выше фонового уровня, но этот эффект не прошел поправку на множественные сравнения. Нижняя сине-зеленая полоска показывает временное окно, в котором разница в мощности высокочастотных ГО между зеркальным и незеркальным условиями была значимой ($p < 0,025$ с поправкой на множественные сравнения). В – частотно-временные графики спектральной плотности для билатерального, зеркального и незеркального условий на сенсоре 1133. Вертикальная штриховая черта показывает момент начала движения. Горизонтальные штриховые линии показывают нижнюю и верхнюю границы гамма-кластера (55–85 Гц), полученного в результате SPM-анализа. Заметьте, что частотный диапазон (55–85 Гц) и временная динамика мощности высокочастотных ГО возрастает при зеркальном условии и, хоть и слабо, но «подражает» свойствам гамма-ответа, вызванного билатеральным условием. Такой ответ отсутствует при движении правой рукой без зеркала.

Взаимосвязь между сенсомоторными высокочастотными ГО и собственными движениями индивида составляет главное различие между высокочастотными ГО и другими показателями возбудимости соматосенсорной коры, использовавшимися ранее в нейроимиджинговых исследованиях иллюзии «зеркальной руки». Мы предполагаем, что порождение высокочастотных ГО в ответ на движение руки в зеркале отражает работу тех же нейронных механизмов, на которые мозг полагается при восприятии собственных движений и которые вызывают иллюзию –

ошибочное восприятие движений руки в зеркале как движения собственной левой руки. Во-первых, наблюдение за движениями другого человека не запускает высокочастотных ГО (Muthukumaraswamy et al., 2006). Во-вторых, при унилатеральном движении высокочастотный гамма-ответ сильно латерализован в контралатеральном полушарии и локализован соматотопически (Crone et al., 2006), как можно было бы ожидать от корковой репрезентации движущейся части тела. В-третьих, высокочастотный гамма-ответ появляется только после начала движения, что говорит о существенном вкладе сенсорной обратной связи (Ball et al., 2008; Cheyne et al., 2008; Pfurtscheller et al., 2003). В-четвертых, высокочастотный гамма-ответ нельзя вызвать пассивным растяжением руки испытуемого, то есть усилением проприоцептивного входа в моторную кору, не сопровождаемым планированием движения (Muthukumaraswamy, 2010). Поэтому возможно, что такой тип осцилляций может запускаться только в случае совпадения нисходящего входа в сенсомоторную корковую сеть, сигнализирующего о начале собственного движения, и периферического входа, передающего обратную связь о совершаемом движении. Функциональные свойства высокочастотных ГО указывают на то, что эти осцилляции в сенсомоторной коре, связанные с движениями, могут быть уникальной «подписью» (характерной чертой) самостоятельности выполняемого движения, то есть ощущения, что движущаяся конечность тела индивида принадлежит ему самому.

Вопрос о мозговой нейронной сети, через которую зрительная обратная связь от движущейся в зеркале руки достигает сенсомоторной коры практически синхронно с командой моторного исполнения, остается дискуссионным. Такая кроссmodalная интеграция может достигаться через передачу зрительной информации о движущейся руке по дорсальному зрительному потоку в зеркальную заднюю теменную кору. У приматов задняя теменная кора содержит нейронные популяции, участвующие в зрительном и соматосенсорном контроле движений рук, а зрительный и кинестетический потоки информации конвергируют в этих зонах. Далее, эфферентные проекции нейронов теменной коры оканчиваются в первичной соматосенсорной и моторной, а также премоторной коре (Andersen et al., 1997). По этому пути в корковую зону репрезентации левой руки может передаваться зрительная информация об ее кажущемся движении в зеркале. Эфферентные копии

моторных команд, возможно генерируемых в лобных долях, также направляются в заднюю теменную кору и обеспечивают информацию об изначальном моторном плане (Rozzi et al., 2006).

Зрительные гамма-осцилляции и их изменения при увеличении скорости движения стимула у здоровых детей

В этом разделе работы мы исследовали частотно-амплитудные свойства зрительных гамма-осцилляций и их чувствительность к скорости движения зрительного стимула. Выборка включала 27 типично развивающихся мальчиков в возрасте от 8 до 15 лет. В качестве зрительного стимула использовали концентрические черно-белые решетки большого размера (19° зрительного угла), движущиеся от периферии к центру со скоростью $1,2^\circ/\text{с}$; $3,6^\circ/\text{с}$ и $6^\circ/\text{с}$.

Во-первых, мы обнаружили резкий подъем частоты зрительных ГО (в среднем на 22 Гц) при увеличении скорости стимула от $1,2^\circ/\text{с}$ до $6^\circ/\text{с}$ (Рис. 2).

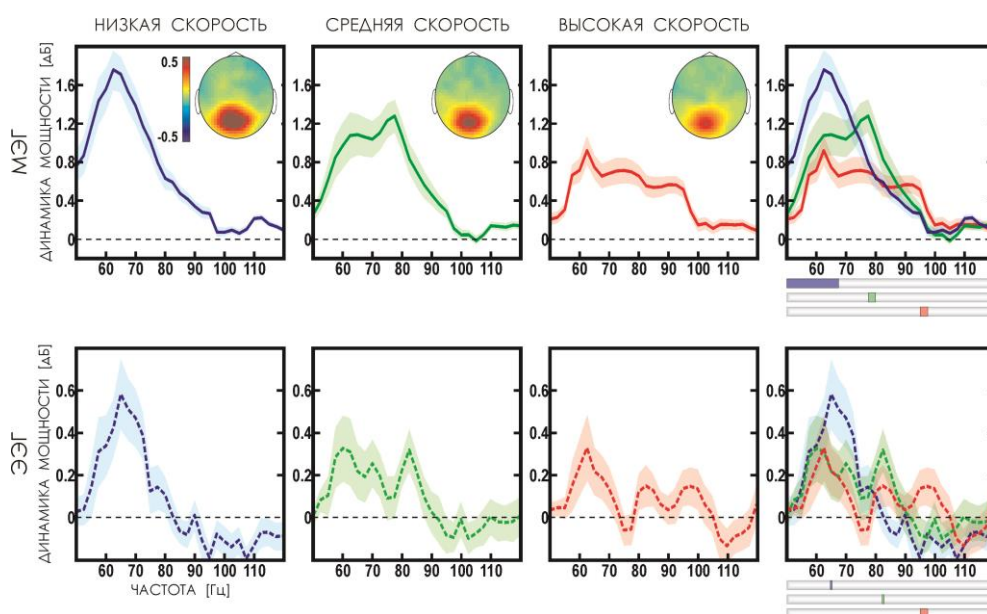


Рис. 2. Спектр зрительного гамма-ответа на движущиеся круговые решетки, измеренный при помощи МЭГ (сенсоры 2112 и 2113, верх) и ЭЭГ (отведение Oz, низ). Тени отражают 95% доверительный интервал. В МЭГ гамма-ответ характеризовался частотой, специфичной для каждой скорости ($p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения). Статистические сравнения различий в ГО между тремя скоростями движения представлены на крайнем правом верхнем графике. Горизонтальные полоски на графике отражают диапазон частот ГО, специфичный для низкой (синий цвет), средней (зеленый цвет) и высокой (красный цвет) скоростей движения. Отметьте применение разных шкал в дБ, использованных для гамма-ответа в МЭГ и ЭЭГ. Низкое отношение сигнала к шуму в ЭЭГ приводит к тому, что зарегистрированные ГО не выдерживают поправку на множественные сравнения, и для ЭЭГ приведена статистика без поправок.

Предыдущие исследования, с другой стороны, показывали существенно менее выраженное увеличение частоты при переходе от стационарных зрительных решеток к движущимся (Swettenham et al., 2009). В среднем, разница в пике гамма-частоты при сравнении статичных решеток с решетками, движущимися со скоростью $1,33^\circ/\text{с}$ составила 10 Гц. При этом скорость $1,33^\circ/\text{с}$ близка к «низкой» скорости в нашем эксперименте. Какой же нейронный механизм вызывает изменения в частоте ГО?

Экспериментальные исследования на животных и на переживающих срезах мозговой ткани ясно показывают, что частота ГО определяется в основном тоническим возбуждением сети тормозных клеток. Манипуляции, которые воздействуют на тоническую возбудимость PV+ интернейронов, эффективно модулируют гамма-частоту, в то время как избирательное изменение возбудимости основных клеток не приводит к заметным изменениям в частоте (Mann and Mody, 2010). Резкое увеличение частоты вызванных ГО наблюдали у генетической линии мышей с отсутствующими ГАМК-ергическими рецепторами на тормозных клетках (Ferando and Mody, 2015; Mann and Mody, 2010). Аналогично, если применение антагонистов NMDA-рецепторов на мембране PV+ интернейронов снижает частоту высокочастотных ГО, то действие агонистов этих рецепторов прямо противоположно и ведет к увеличению частоты ГО (Anver et al., 2011; Oke et al., 2010). Учитывая недавно открытые механизмы контроля частоты ГО, мы предполагаем, что резкий подъем частоты ГО с увеличением скорости движения зрительного стимула может быть объяснен усиленным возбуждением PV+ интернейронов. Относительные изменения в частоте ГО при изменениях в скорости движения могут оказаться полезными для проверки функции тормозных сетей при расстройствах развития нервной системы, характеризуемых патологией PV+ тормозных интернейронов (например, при шизофрении и аутизме).

Во-вторых, мы наблюдали, что увеличение скорости с $1,2^\circ/\text{с}$ до $6^\circ/\text{с}$ сопровождалось не только увеличением частоты гамма-ответа, но и падением его мощности (Рис. 2). В экспериментах с переходом от стационарных зрительных решеток к движущимся, напротив, мощность гамма-ответа либо не менялась – для $1,75^\circ/\text{с}$ (Naue et al., 2011), либо увеличивалась – для $1,33^\circ/\text{с}$ (Muthukumaraswamy and Singh, 2013).

Такие некоррелированные изменения в гамма-частоте и мощности были обнаружены ранее в исследованиях на животных (Jia et al., 2013), и могут быть объяснены разными механизмами контроля этих свойств ГО. Переход от низкого (1%) к среднему (50%) контрасту решеток сопровождается ростом как частоты, так и мощности ГО, в то время как дальнейшее увеличение контраста приводит к их разнонаправленным изменениям (увеличению частоты ГО и к уменьшению их мощности). Можно заметить, что влияние увеличения скорости движения решетки на частоту и мощность ГО схоже с нелинейным эффектом увеличения контраста.

Основываясь на результатах микроэлектродной регистрации, мы предполагаем, что однонаправленный рост мощности и частоты ГО возникает при изменении внешнего возбуждения от слабого до умеренного, т. е. в том случае, когда слабый возбуждающий приток как к основным, так и к тормозным клеткам начинает увеличиваться. Дальнейшее усиление возбуждающего входа (и возбуждающего драйва к тормозным PV+ интернейронам) ведет к линейному нарастанию частоты ГО, но может снизить их амплитуду, воздействуя на баланс возбуждения и торможения в нейронных сетях и «нормализуя» спайковую активность основных нейронов (Atallah and Scanziani, 2009).

В третьих, мы обнаружили парадоксальное снижение частоты зрительных гамма-осцилляций с возрастом в периоде развития от 8 до 15 лет. Наши результаты, в целом, согласуются с данными других авторов, показывающих, что частота зрительных ГО снижается с возрастом между 8 и 45 годами жизни человека (Gaetz et al., 2012) и между 20 и 45 годами (Muthukumaraswamy et al., 2010). Эти авторы предположили, что, поскольку после 30 лет начинаются инволюционные процессы, то снижение частоты зрительного ГО отражает ухудшение обработки зрительной информации при старении. Однако, так как мы показали, что схожая возрастная динамика характеризует период детства и отрочества, когда обработка зрительной информации продолжает совершенствоваться, то эта интерпретация должна быть отвергнута. Нужно заметить, что в нашем исследовании падение частоты зрительных ГО с возрастом характеризовало ответ мозга на движущиеся решетки с «низкой» и «средней» скоростью (1,2°/с и 3,6°/с), но отсутствовало в случае «высокой» скорости (6°/с). С учетом общего убеждения, что причиной роста частоты более медленных осцилляций с возрастом является увеличение

миелинизации (Nunez, 2000), обнаруженная нами противоположная возрастная динамика частоты ГО кажется, на первый взгляд, парадоксальной. Действительно, исследователи обычно сообщают о стабильном росте частоты осцилляций более медленных альфа- и тета-диапазонов ЭЭГ в процессе созревания мозга от младенчества до взрослого возраста (Hudspeth and Pribram, 1992; Orekhova et al., 2006; Stroganova et al., 1999). Предположительно, различия в возрастной динамике частоты ГО и медленных частот могут найти объяснение в несходстве генерирующих их механизмов. Медленные осцилляции альфа-, тета- и бета-диапазонов генерируются при участии взаимодействующих подкорковых пейсмекеров и корковых структур (Hughes and Crunelli, 2007; Miller, 1991). Миелинизация корково-подкорковых ассоциативных связей происходит длительное время после рождения, скорость проведения сигнала увеличивается с возрастом (Paus et al., 2001), влияя на частоту медленных ритмов. Напротив, зрительные ГО генерируются внутренними локальными нейронными популяциями самой коры (Ray and Maunsell, 2010), и их частота может зависеть преимущественно от изменения свойств локальных тормозных циклов при функциональном созревании нейронных сетей зрительной коры. В частности, созревание PV+ интернейронов может быть особо значимым фактором, вызывающим изменения в частоте ГО в процессе развития. В отличие от остальных интернейронов, развитие PV+ клеток продолжается от рождения в течение длительного времени, захватывая и взрослый возраст. В течение всего этого времени изменяются нейрхимические механизмы, определяющие как тормозную так и возбуждающую передачу сигнала на тормозных PV+ интернейронах (Pinto et al., 2010; Wang and Gao, 2009).

Было обнаружено, что плотность NMDA-рецепторов на мембране PV+ интернейронов в детском возрасте в несколько раз превышает таковую у взрослых (Wang and Gao, 2009; Carmignoto and Vicini, 1992). Возрастное снижение плотности NMDA-рецепторов неизбежно должно приводить к снижению с возрастом тонической возбудимости PV+ клеток (Anver et al., 2011; Mann and Mody, 2010). С учетом того, что более высокий уровень тонического возбуждения PV+ интернейронов связан с более высокой частотой ГО (Anver et al., 2011; Ferando and Mody, 2015; Mann and Mody, 2010), снижение частоты ГО у детей с возрастом хорошо объясняется возрастной динамикой возбудимости PV+ клеток. Однако эта

тенденция отсутствует для частоты ГО, возникающих в зрительной коре при «высокой» скорости движения стимула. В результате динамический диапазон функциональных изменений частоты ГО увеличивается от детского к подростковому возрасту. Можно предположить, что большие возможности в сдвиге частоты ГО при необходимости, т. е. в случае «высокой» скорости движения, у более взрослых испытуемых связаны с ускорением кинетики фазических возбуждающих и тормозных трансмембранных токов в PV+ интернейронах. Ускорение кинетики PV+ интернейронов с возрастом рассматривают как универсальный феномен для всех корковых нейронов (Hashimoto et al., 2009). Это может положительно влиять на возможности временной интеграции их активности при условии сильного возбуждения и, соответственно, ведет к расширению диапазона модуляций частоты зрительных ГО при увеличении силы зрительного входа.

Типичные и атипичные свойства зрительных гамма-осцилляций и их роль в изменениях ориентационной чувствительности у детей с РАС

В этом разделе работы мы проверяли гипотезу о возможных нарушениях в свойствах гамма-осцилляций и их зависимости от скорости движения зрительного стимула при аутизме – патологии развития, для которой характерны патология PV+ интернейронов (Blatt et al., 2012). В исследовании участвовал 21 мальчик с диагнозом РАС в возрасте от 8 до 15 лет. В группу сравнения входили типично развивающиеся дети, которые участвовали в предыдущем разделе исследования. Парадигма исследования была той же, что и в предыдущем разделе работы.

Наши результаты показали, что у значительной доли детей с РАС прирост частоты ГО с увеличением скорости движения зрительной стимуляции резко уменьшен (Рис. 3 А и Б).

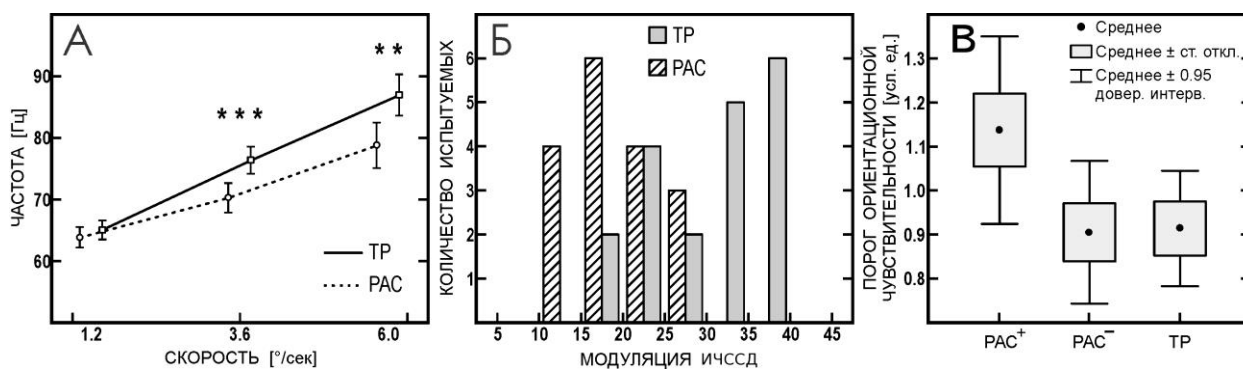


Рис. 3. Зависимость частоты гамма-осцилляций от скорости движения зрительного стимула у типично развивающихся детей (TP) и детей с РАС (PAC). А – среднегрупповые данные, Б – частотное распределение индивидуальных значений диапазона модуляции гамма-частоты, вызванных увеличением скорости стимула. В – соотношение диапазона модуляций частоты гамма-ответа с психофизическими порогами ориентационной чувствительности.

Это атипичное замедление роста частоты ГО наблюдалось в форме аномально сниженной мощности высокочастотных ГО при высокой скорости движения стимуляции на усредненных по группе спектрах гамма-ответа. Оно также проявлялось как сниженный прирост пиковых значений гамма-частоты, вызванный увеличением скорости стимула с 1,2°/с до 6°/с как на индивидуальном, так и на групповом уровнях. Диапазон модуляции частоты ГО скоростью был связан со способностью различать ориентацию наклонной линии у детей с РАС, тогда как у типично развивающихся детей такой связи не наблюдалось. Для детей с РАС, имевших аномально узкий диапазон модуляций частоты ГО (PAC⁺), были также характерны относительно высокие пороги ориентационной чувствительности, тогда как дети с РАС с динамическим диапазоном частоты ГО, находящимся в пределах нормы (PAC⁻), демонстрировали также ориентационную чувствительность в пределах значений, характерных для типичных детей (TP) (Рис. 3В). Помимо ориентационной чувствительности, слабые модуляции гамма-частоты у детей с РАС сочетались с выраженной задержкой умственного развития ($R=0,49$; $p<0,05$).

Эти результаты указывают на существование патологического механизма, ограничивающего при РАС подъем частоты ГО, вызываемый скоростью движения. Нейрофизиологические данные (Mann and Mody, 2010) указывают на то, что более высокая скорость движения стимулов в нашем исследовании вела к повышению тонической возбудимости тормозных клеток, повышая тем самым частоту ГО в зрительной коре. Недавно было показано, что частичная блокада NMDA-

рецепторов в срезах первичной зрительной коры крыс вызывает значительное снижение доминирующей частоты высокочастотных ГО (Anver et al., 2011; Oke et al., 2010). Авторы доказали, что гипофункция NMDA-рецепторов замедляет пиковую частоту индуцированных высокочастотных ГО, снижая тоническую возбудимость PV+ интернейронов в верхних (II и III) слоях коры.

Гипофункция NMDA-рецепторов на PV+ тормозных интернейронах при РАС согласуется с результатами, полученными на животных моделях аутизма с генетически модифицированной функцией этих рецепторов (Won et al., 2012; Gandal et al., 2012; Billingslea et al., 2014). Было показано, что у трансгенных мышей гипофункция NMDA-рецепторов приводит как к появлению основных симптомов аутизма (снижению общительности и вокализаций, поведенческим стереотипиям), так и к множественному избирательному дефициту рецепторов ГАМК-А на основных клетках и сморщиванию PV+ тормозных интернейронов. Эти же клеточные изменения были выявлены в патологоанатомических исследованиях мозгового вещества у людей с РАС (Oblak et al., 2011).

Приведенные выше факты дают наиболее логичное объяснение аномальной модуляции частоты зрительных ГО, наблюдаемой в нашем исследовании у детей с РАС. Мы предполагаем, что слабый подъем частоты в зрительном высокочастотном ГО в ответе на стимулы с большими скоростями при РАС объясняется гипофункцией NMDA-рецепторов на мембране PV+ интернейронов в верхних (II и III) слоях зрительной коры.

В отличие от типично развивающихся детей, для группы детей с РАС была получена надежная обратная корреляция между величиной модуляции частоты ГО и порогом ориентации наклонной линии (Рис. 3В). Важно, что подгруппа детей с РАС, которые характеризовались выраженной аномалией модуляции частоты ГО, отличалась и от контрольной группы, и от остальных детей с РАС худшей зрительной чувствительностью к изменениям в ориентации наклонной линии. Так как и частота ГО, и данный психофизический показатель предположительно зависят от функционирования тормозных нейросетей в зрительной коре, наши данные показывают, что измененное функционирование зрительной системы, и аномалии ритмической активности мозга в выделенной подгруппе детей с РАС связаны с нарушениями этого общего механизма работы нейросетей.

Описанные нами аномалии частоты зрительных ГО предположительно зависят от степени выраженности дисфункции тормозных нейронов в зрительной коре, но могут не отражать ту же дисфункцию в других областях коры, более тесно связанных с социальными и/или когнитивными способностями. Так, мы не обнаружили корреляции между модуляцией частоты зрительных ГО и коэффициентом AQ – показателем уровня социального взаимодействия у испытуемых с РАС. Однако мы наблюдали прямую взаимосвязь между слабыми модуляциями частоты зрительных ГО и выраженностью задержки психического развития в группе детей с РАС. Результаты работ на животных показывают, что избирательное нарушение NMDAR-зависимого функционирования PV+ интернейронов в гиппокампе и ряде областей неокортекса приводит к нарушению процессов обучения и памяти (Carlen et al., 2012). Опираясь на эти данные, мы предполагаем, что значительное сужение диапазона модуляции частоты ГО в зрительных нейросетях может (по крайней мере, косвенно) отражать пониженную возбудимость тормозных интернейронов и в других областях мозга у детей с РАС, имеющих выраженную задержку развития.

ВЫВОДЫ

1. Произвольные движения пальцем левой и правой руки индуцируют высокочастотные гамма-осцилляции (55–85 Гц) в сенсомоторной коре полушария, контралатерального движению.
2. Зрительная обратная связь об иллюзорном движении руки запускает гамма-осцилляции в полушарии, контралатеральном «зеркальной руке» в отсутствие проприоцептивного входа в кору.
3. Условием генерации сенсомоторных гамма-осцилляций является совпадение во времени моторной команды к началу движения и проприоцептивной либо зрительной обратной связи о совершении намеренного двигательного акта. Таким образом, сенсомоторные гамма-осцилляции могут отражать механизм, лежащий в основе восприятия собственных произвольных движений.

4. У детей увеличение скорости движения контрастного зрительного стимула приводит к росту частоты индуцированных стимулом зрительных гамма-осцилляций, связанных с увеличением возбуждения тормозных интернейронов. Увеличение частоты ГО при нарастании скорости движения косвенно свидетельствует об ускоренной передаче сигнала между нейронными популяциями, вовлеченными в обработку быстро меняющегося стимула.

5. Частота зрительных гамма-осцилляций падает, а диапазон зависимых от скорости стимула модуляций частоты (динамический диапазон) значимо увеличивается в возрасте от 8 до 15 лет. Возрастные изменения частоты гамма-осцилляций прямо противоположны возрастной динамике более медленных ритмов энцефалограммы и предположительно обусловлены снижением тонической возбудимости тормозных нейронов при созревании.

6. Исследованная группа детей с РАС в возрасте от 8 до 15 лет оказалась гетерогенной в отношении динамического диапазона модуляций частоты гамма-осцилляций. Около четверти детей с РАС демонстрируют аномально малый динамический диапазон модуляций частоты гамма-осцилляций под влиянием роста скорости движения стимула.

7. У детей с РАС выявлена надежная обратная взаимосвязь между динамическим диапазоном частоты зрительных гамма-осцилляций и порогом ориентационной чувствительности, в основе которой может лежать аномально низкая возбудимость тормозных нейронов, характерная для данной патологии развития мозга.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Butorina, A., Prokofyev, A., Nazarova, M., Litvak, V., & Stroganova, T. (2014). The mirror illusion induces high gamma oscillations in the absence of movement. *NeuroImage*, 103, 181-191.

2. Stroganova, T. A., Butorina, A. V., Sysoeva, O. V., Prokofyev, A. O., Nikolaeva, A. Y., Tsetlin, M. M., & Orekhova, E. V. (2015). Altered modulation of gamma oscillation frequency by speed of visual motion in children with autism spectrum disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 7(1), 21.

3. Orekhova, E. V., Butorina, A. V., Sysoeva, O. V., Prokofyev, A. O., Nikolaeva, A. Y., & Stroganova, T. A. (2015). Frequency of gamma oscillations in humans is modulated by velocity of visual motion. *Journal of neurophysiology*, 114(1), 244-255.
4. Airaksinen, K., Butorina, A., Pekkonen, E., Nurminen, J., Taulu, S., Ahonen, A., Schnitzler, A., Mäkelä, J. P. (2012). Somatomotor mu rhythm amplitude correlates with rigidity during deep brain stimulation in Parkinsonian patients. *Clinical Neurophysiology*, 123(10), 2010-2017.
5. Orekhova, E. V., Tsetlin, M. M., Butorina, A. V., Novikova, S. I., Gratchev, V. V., Sokolov, P. A., Elam, M., Stroganova, T. A. (2012). Auditory cortex responses to clicks and sensory modulation difficulties in children with autism spectrum disorders (ASD). *PLoS One*, 7(6), e39906.
6. Orekhova, E. V., Butorina, A. V., Tsetlin, M. M., Novikova, S. I., Sokolov, P. A., Elam, M., & Stroganova, T. A. (2013). Auditory magnetic response to clicks in children and adults: its components, hemispheric lateralization and repetition suppression effect. *Brain topography*, 26(3), 410-427.
7. Butorina, A. V., Galuta, I. A., Prokofyev, A. O., Nikolaeva, A. Y., Sysoeva, O., Orekhova, E. V., & Stroganova, T. A. (2016). Abnormally diffuse pattern of visual gamma coherence in children with Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Psychophysiology*, (108), 89.