

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

**Неклюдова Анастасия Константиновна**

**Мозговые механизмы обработки ритмических звуков у детей с типичным  
развитием и нарушением генов *MECP2* и *SHANK3***

1.5.5 – физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

кандидат психологических наук Сысоева О.В.

Москва – 2024

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	<b>2</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>4</b>
Актуальность работы	4
Цели и задачи исследования	7
Гипотеза исследования	7
Научная новизна	8
Теоретическая и практическая значимость	8
Положения, выносимые на защиту	9
Степень достоверности и апробация диссертации	9
Публикации	10
Объем и структура диссертации	10
Благодарность	10
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>11</b>
1.1. Нарушение слуховой обработки информации при РАС	12
1.2. Мозговые механизмы временной и спектральной обработки слуховой информации	14
1.2.1. Слуховой стационарный ответ	14
1.2.2. Устойчивая волна	16
1.3. Гетерогенность РАС	17
1.4. Анализ синдромальных форм как возможность преодолеть гетерогенность аутизма	18
1.4.1. Синдром Ретта (нарушение гена MECP2)	19
1.4.2. Синдром Фелан-МакДермид (нарушение гена SHANK3)	20
1.5. Постановка проблемы диссертационной работы.	21
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>23</b>
2.1. Участники исследования	23
2.2. Процедура	24
2.2.1. Опросники	24
2.2.1.1. Шкала социальной отзывчивости	24
2.2.1.2. Шкала оценки тяжести симптомов при синдроме Ретта	25
2.2.2. Различение частоты щелчков	26
2.2.3. Запись ЭЭГ	27
2.2.4. Обработка ЭЭГ	28
2.2.4.1. Слуховой стационарный ответ	28
2.2.4.2. Устойчивая волна	29
2.2.5. Статистическая обработка	29
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>32</b>
3.1. Механизмы временной и спектральной обработки слуховой информации у детей разного возраста и их связь с восприятием ритмических стимулов	32
3.1.1. Различение частоты щелчков у детей контрольной группы	32
3.1.2. Слуховой стационарный ответ у детей контрольной группы	32
3.1.3. Устойчивая волна у детей контрольной группы	35
3.1.4. Взаимосвязь слухового стационарного ответа и устойчивой волны с	

различением частоты щелчков	37
3.1.5. Сенсорный и связывающий компоненты слухового стационарного ответа у детей контрольной группы	39
3.2. Временной и спектральный механизмы у детей с синдромом Ретта (нарушением гена MECP2)	41
3.2.1. Слуховой стационарный ответ у детей с синдромом Ретта (нарушением гена MECP2)	41
3.2.1.1. Сенсорный и связывающий компоненты слухового стационарного ответа у детей с синдромом Ретта (нарушением гена MECP2)	44
3.2.2. Устойчивая волна у детей с синдромом Ретта (нарушением гена MECP2)	45
3.3. Временной и спектральный механизмы у детей с синдромом Фелан-МакДермид (нарушением гена SHANK3)	47
3.3.1. Слуховой стационарный ответ у детей с синдромом Фелан-МакДермид (нарушением гена SHANK3)	47
3.3.2. Устойчивая волна у детей с синдромом Фелан-МакДермид (нарушением гена SHANK3)	48
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	<b>50</b>
4.1. Временной и спектральный механизмы у детей разного возраста	50
4.1.1. Роль слухового стационарного ответа и устойчивой волны в различении частоты щелчков	50
4.1.2. Межполушарная асимметрия временного и спектрального механизмов	53
4.1.3. Сенсорный и связывающий компоненты слухового стационарного ответа у детей	54
4.2. Изменения временного и спектрального механизмов у детей с нарушением генов MECP2 и SHANK3	56
4.2.1. Изменения слухового стационарного ответа при нарушении генов MECP2 и SHANK3	56
4.2.2. Изменение устойчивой волны при нарушении генов MECP2 и SHANK3	59
4.3. Исследование особенностей слухового восприятия при генетических синдромах как способ преодоления гетерогенности аутизма	61
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>64</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>65</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	<b>66</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>67</b>
<b>СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ</b>	<b>85</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	<b>87</b>
Приложение 1. Демографические и клинические данные участников с генетическими синдромами.	87
Приложение 2. Образец опросника RSS (Rett severity symptome scale), неофициальный перевод на русский язык.	91
Приложение 3. Результаты статистического анализа.	93
Приложение 4. Образец информированного согласия для родителей или сопровождающего лица участников исследования.	99

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность работы

Расстройство аутистического спектра (РАС) относится к категории нарушений развития (neurodevelopmental disorders) и характеризуется сложностями в социальном взаимодействии, повторяющимся поведением, а также задержкой речи и трудностями в невербальной коммуникации. При этом, слово “спектр” подчеркивает разнообразие проявлений аутизма. В данной работе термины “расстройство аутистического спектра (РАС)” и “аутизм” будут использоваться синонимично. По данным Центра по контролю заболеваемости на 2020 год, аутизм встречается у 1 из 36 детей, а его распространенность увеличивается (CDC, 2023). Для многих симптомов РАС, в том числе для нарушений слухового восприятия и развития речи, характерна гетерогенность, что часто затрудняет исследования когнитивных процессов в этой группе (Tager-Flusberg, 2016; Tager-Flusberg и др., 2011).

Этиология аутизма активно исследуется и может частично объяснить такое разнообразие проявления симптоматики. Так, обнаружено большое количество генов, участвующих в появлении аутизма (Abrahams & Geschwind, 2008; Banerjee-Basu & Packer, 2010), и многие из них связаны с поддержанием баланса возбуждения/торможения в нервной системе. Широко распространенная гипотеза о причинах появления аутизма связана именно с нарушением этого баланса (Rubenstein & Merzenich, 2003).

Нарушение баланса возбуждения/торможения можно изучать разными способами, в том числе с помощью анализа электроэнцефалографических параметров. Так, изменение гамма-ритма (ритмической электрической активности мозга на частоте >30 Гц) считается одним из маркеров нарушения баланса возбуждения/торможения (Ahmad и др., 2022). Еще одним показателем является слуховой стационарный ответ (ССО) — вызванный электрический ответ мозга, появляющийся при предъявлении ритмических звуков и соответствующий частоте стимуляции (Galambos и др., 1981). Наиболее он выражен на частоте 40 Гц (Picton и др., 2003), а его амплитуда на этой частоте снижается при блокировке парвальбуминовых интернейронов (Cardin и др., 2009; Metzner и др., 2019), нарушение которых встречается и при РАС (Filice и др., 2020).

Слуховой стационарный ответ исследовался у детей с РАС, и некоторые работы показали его снижение (De Stefano и др., 2019; Roberts и др., 2021; Seymour и др., 2020; Wilson и др., 2007), в то время как другие исследователи этого не фиксировали (Arutiunian и др., 2023; Edgar и др., 2016; Ono и др., 2020; Stroganova и др., 2020). Такое расхождение может быть связано с вышеупомянутой гетерогенностью аутизма. Так, вероятно, в исследованиях, где изменений ССО не наблюдалось, группа детей с РАС могла быть более неоднородной, чем в исследованиях, где различия обнаружены были. В нашей работе для преодоления противоречивости данных, связанных с гетерогенностью РАС мы предлагаем исследовать ССО у детей с генетическими синдромами, ассоциированными с РАС (такие синдромы называют также синдромальными формами аутизма). Особенный интерес для нас представляют два синдрома — синдром Ретта и синдром Фелан-МакДермид — так как в развитие этих синдромов вовлечена система парвальбуминовых интернейронов (Chao и др., 2010; Filice и др., 2016; Ito-Ishida и др., 2015a). Ранее слуховой стационарный ответ при этих синдромах не изучался, и мы считаем, что данное исследование поможет связать нарушение ССО с конкретными молекулярно-генетическими путями. Это, в свою очередь, может в будущем помочь преодолеть проблему гетерогенности аутизма и предложить вариант для более точного разделения аутизма на подгруппы в соответствии с физиологическими механизмами, которые лежат в основе появления симптоматики в том или ином случае.

Помимо этого, важным пунктом для нас является прояснение связи слухового стационарного ответа и восприятия сложных звуков. Предыдущие исследования показали, что ССО на частоте 40 Гц связан с окном интеграции стимула и восприятием речи в шуме (Ross и др., 2002; Ross & Fujioka, 2016), а также с детекцией паузы в шуме (Ross и др., 2002), что указывает на участие нейронных сетей, генерирующих ССО, в тонкой временной обработке информации. В самом ответе можно выделить два компонента: сенсорный, развивающийся с началом стимуляции до примерно 200 мс, и связывающий, который развивается после 200 мс. Именно связывающий компонент ассоциирован с восприятием речи в шуме (Ross & Fujioka, 2016). В нашей работы мы впервые исследуем связь ССО и параметров слухового восприятия, а также динамику развития компонентов данного ответа у детей разного возраста (5-18 лет) с типичным развитием.

Помимо слухового стационарного ответа, при ритмической стимуляции возникает также и второй ответ, так называемая устойчивая волна (УВ, *sustained wave*), которую связывают с восприятием стимула как протяженного и имеющего собственный тон (Gutschalk и др., 2002; Keceli и др., 2012; Krumbholz и др., 2003). Этот ответ становится более выраженным на высоких частотах, появляясь, видимо, на той частоте, когда в ритмическом стимуле начинает слышаться тон, даже если сам стимул состоит из отдельных щелчков. Слуховой стационарный ответ же на этих частотах снижается. Мы можем предположить, что происходит смена механизма, связанного с синхронизацией на частоте стимуляции, и механизма, интегрирующего отдельные щелчки в цельный стимул, обладающий тоном. Первый механизм связан с тонкой временной обработкой информации, и в дальнейшем мы будем называть его “временным механизмом”, в то время как второй — со спектральной обработкой (*pitch processing*), далее он будет упоминаться как “спектральный механизм”.

Психофизические эксперименты показали, что в диапазоне около 30 Гц слуховая система становится более чувствительна к изменениям в частоте ритмических стимулов (Krumbholz и др., 2000; Phillips и др., 2012), что, вероятно, связано с переходом от временной обработки информации к спектральной. Последняя позволяет более тонко чувствовать различия в ритмических стимулах. При этом, на электрофизиологическом уровне этот переход не изучался, и мы в данной работе рассматриваем связь слухового стационарного ответа (ассоциирован с временной обработкой) и устойчивой волны (ассоциирован со спектральной обработкой) со способностью различать стимулы разной частоты у типично развивающихся детей в возрасте от 5 до 18 лет. Ритмические изменения в слуховом стимуле на разных частотах связаны с разными аспектами восприятия речи. Так, изменения с более низкой частотой — 20-50 Гц — связаны с различением согласных (отличия “д” от “т”), сегментированием слогов и детектированием коротких пауз внутри речевого потока, в то время как изменения на более высоких частотах — 50-500 Гц — связаны с восприятием тона (*pitch perception*), что на уровне восприятия речи может быть передано как различение интонации (Rosen, 1992; Sharma & Dorman, 1999). Понимание роли временного и спектрального механизмов в восприятии ритмических слуховых стимулов может помочь связать их с восприятием речи.

Изучение временного и спектрального механизмов обработки ритмической стимуляции у детей с синдромальными формами РАС может выявить, есть ли связь

конкретного генетического нарушения с нарушением механизмов генерации какого-либо из ответов. Также мы сосредоточимся на исследовании вовлеченности этих двух механизмов в восприятие ритмических звуков у типично развивающихся детей разного возраста. Это позволит предположить, какие именно процессы оказываются нарушенными у детей с моногенными формами РАС.

### **Цели и задачи исследования**

Целью данной работы является исследование мозговых механизмов обработки ритмических звуков у детей с нарушением генов *MECP2* и *SHANK3* и детей с типичным развитием.

Для выполнения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить изменения слухового стационарного ответа и устойчивой волны при ритмической стимуляции разной частоты у детей с генетическими синдромами и типично развивающихся детей в возрастном диапазоне от 3 до 18 лет.
2. Исследовать связь слухового стационарного ответа и устойчивой волны с психометрическими характеристиками восприятия ритмических звуков у типично развивающихся детей.

### **Гипотеза исследования**

1. У детей слуховой стационарный ответ и устойчивая волна связаны с механизмами различения ритмических звуковых сигналов разной частоты. С увеличением частоты стимуляции выраженность устойчивой волны увеличивается, а слухового стационарного ответа — снижается, что отражает переход от временного механизма обработки ритмического сигнала к спектральному.
2. Слуховой стационарный ответ снижен у детей с нарушениями генов *MECP2* и *SHANK3*, и это касается преимущественно стимуляции с частотой в диапазоне около 40 Гц, что связано с нарушением системы парвальбуминовых интернейронов при данных заболеваниях.
3. Устойчивая волна у детей с генетическими синдромами имеет меньшую амплитуду, чем у детей с типичным развитием, что связано с трудностями интеграции отдельных событий в целостный образ и увеличением частоты

ритмической стимуляции, необходимой для оптимальной работы спектрального механизма.

### **Научная новизна**

1. Впервые на основе сопоставления психофизических и ЭЭГ данных у детей с типичным развитием исследована связь между электроэнцефалографическими показателями реакции мозга на ритмическую звуковую стимуляцию разной частоты (слуховым стационарным ответом и устойчивой волной) и параметрами слухового восприятия. Это позволило прояснить роль временного и спектрального механизмов обработки слуховой информации и проследить, при каких характеристиках ритмического стимула происходит переход между ними.
2. Впервые исследованы слуховой стационарный ответ и устойчивая волна как компоненты вызванной электрической активности мозга при слуховой ритмической стимуляции у детей с нарушениями генов *MECP2* и *SHANK3*. Изучение этих электроэнцефалографических показателей при моногенных формах РАС является перспективным с точки зрения выявления связи конкретных молекулярно-генетических нарушений с особенностями мозговых механизмов обработки слуховой информации, обнаруженными в некоторых исследованиях с участием детей с аутизмом.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В нашем исследовании синдромальные моногенные формы аутизма выступают моделями для изучения нарушения слухового восприятия, что позволяет более детально изучить эту сложную психическую функцию и нейронные механизмы, лежащие в ее основе, что и определяет теоретическую значимость работы. Практическая значимость обусловлена недостатком нейрофизиологических исследований пациентов с нарушениями генов *MECP2* и *SHANK3*, а также возможностью предложить один из способов разделения идиопатического аутизма на подгруппы, связанные с нарушением тех или иных физиологических путей. Более точное понимание связи нарушения двух изучаемых электрофизиологических ответов с генетическими механизмами и психофизическими параметрами позволит использовать их в качестве биомаркеров для дифференциальной диагностики и проверки эффективности терапевтических подходов, а также для оценки нарушений на



индивидуальном уровне у неговорящих пациентов, что является важной диагностической задачей.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При типичном развитии у детей в анализе ритмических слуховых стимулов участвуют как минимум два отдельных механизма обработки слуховой информации: временное различение тонкой ритмической структуры и анализ частотной составляющей ритмического звука. Эти механизмы имеют разную чувствительность к частоте стимуляции и коррелируют с двумя параметрами вызванной электрической активности мозга: первый — временной — со слуховым стационарным ответом, который наиболее выражен для частот в диапазоне около 27-40 Гц, а второй — спектральный — с устойчивой волной, которая максимально выражена на частотах от 40 Гц и выше.
2. У детей с нарушениями генов *MECP2* и *SHANK3* вызванная активность мозга, связанная с временным механизмом обработки слуховой информации, имеет нарушенную частотную динамику. При нарушении гена *MECP2* ответ мозга снижен при стимуляции с частотами 27 и 40 Гц, а при нарушении гена *SHANK3* — при стимуляции с частотой 40 Гц. Выявленные различия ЭЭГ показателей свидетельствуют о возможных нарушениях нейрональных механизмов анализа временной структуры слуховой информации при исследованных генетических синдромах.
3. Активность мозга, связанная со спектральным механизмом обработки ритмической слуховой информации, при мутации гена *MECP2* оказывается снижена в широком диапазоне частот, а при мутации гена *SHANK3* только на частоте 40 Гц.

### **Степень достоверности и апробация диссертации**

Достоверность полученных результатов определяется значительным и достаточным для статистического анализа количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных нейрофизиологических методов исследования, применением адекватных методов сбора, обработки данных и статистического анализа.

Материалы и результаты диссертации были представлены на семинарах и конференциях: на XXIV съезде физиологического общества им. И.П.Павлова (2023), на XXV, XXVI, XXVII научных школах- конференциях молодых ученых по физиологии

высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (ИВНД и НФ РАН, г. Москва, 2021, 2022, 2023), на VII Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (г. Судак, 2021), на встрече международного Общества изучения аутизма (Insar 2021), на встрече Общества биологической психиатрии (SOBP 2022), на мировом Конгрессе по психиатрии (2022), на международном Конгрессе по клинической нейрофизиологии (2022), на международной конференции “Речь, грамотность и дислексия” (2022), XXIV съезду физиологов (2023), а также неоднократно обсуждались на семинарах лаборатории высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых международными базами данных научного цитирования Scopus и Web of Science Core Collection.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 104 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 181 наименование, а также списка публикаций по теме диссертации. Работа иллюстрирована 2 таблицами и 14 рисунками, имеет 4 приложения.

### **Благодарность**

Я выражаю глубокую признательность научному руководителю, к.п.н. Сысоевой Ольге Владимировне за поддержку, помощь в организации исследования, рекомендации, комментарии и критические замечания; Ребрейкиной Анне Борисовне, Митюревой Дине Дмитриевне и Смирнову Кириллу Сергеевичу за помощь в проведении экспериментов, а также всему коллективу лаборатории Высшей Нервной Деятельности человека за поддержку и ценные обсуждения моей работы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Расстройство аутистического спектра (РАС), — широкий диапазон состояний, которые характеризуются нарушением социального взаимодействия, повторяющимся поведением (стереотипиями), задержкой речи и трудностями в невербальной коммуникации. Согласно данным Центра по контролю заболеваемости аутизм в 2020 году встречался у 1 из 36 детей, и распространенность его увеличивается (CDC, 2023).

Симптомы аутизма описывались задолго до того, как этот термин стал употребляться в современном значении. Однако лишь в середине XX столетия исследователи описали аутизм как отдельную нозологию. В 1925 году Г.Е. Сухарева описала состояния, которые теперь идентифицируются как расстройство аутистического спектра, а позже Лео Каннер представил термин ранний детский аутизм (Сухарева, 1925, Kanner, 1943) и описал классическую триаду симптомов — дефицит социального взаимодействия, ограниченность интересов и стереотипное поведение — которая используется для диагностики до сих пор.

Согласно классификации Лебединского (Лебединский В. В., 1985), аутизм является искаженным развитием, а не задержкой развития. Лебединский приводит следующую иерархию симптомов аутизма:

1. первичные симптомы, связанные с поражением субстрата: патология в сенсорной сфере, например, гиперчувствительность, аффективные нарушения и нарушения моторной сферы.
2. вторичные симптомы, которые возникают из-за первичных, включают в себя дезадаптацию и связанные с ней защитные механизмы, например, стремление снизить социальные контакты
3. третичные симптомы, являющиеся реакцией личности на дефект, могут проявляться в тревожности, раздражительности, депрессии и т.д.

В классификации симптомов Лебединского важно, что он выделил сенсорные нарушения как одно из возможных первичных нарушений при РАС. И действительно, атипичная обработка сенсорной информации является важной характеристикой клинической картины аутизма (Marco и др., 2011; Robertson & Baron-Cohen, 2017). Действующие международные классификаторы также выделяют изменения

чувствительности как важный диагностический элемент (American Psychiatric Association, 2013). Эти нарушения могут оказывать каскадный эффект на восприятие речи (Kujala и др., 2013, Samson и др., 2006; Scott & Johnsrude, 2003). В этой связи кажется важным изучение связи сенсорных нарушений и речи у детей с РАС и другими нарушениями развития.

### **1.1. Нарушение слуховой обработки информации при РАС**

Речевые нарушения часто наблюдаются у детей с РАС, причем затронуты как экспрессивная речь (говорение), так и рецептивная (понимание) (Kjelgaard & Tager-Flusberg, 2001; Tager-Flusberg и др., 2011). При этом исследования показывают большую гетерогенность нарушений речевого развития: некоторые дети имеют лишь небольшое отставание в речевом развитии, в то время как у других речевые навыки так и не развиваются (Tager-Flusberg, 2016; Tager-Flusberg и др., 2011). Впрочем, гетерогенность характерна для многих симптомов РАС, что будет подробно обсуждаться ниже. Нарушение восприятия обращенной речи наблюдается уже у младенцев, у которых позже диагностируют РАС. Типично развивающиеся дети в этом возрасте предпочитают обращенную к ним речь по сравнению с неречевыми стимулами (Kuhl, 2004), однако младенцы с РАС не показывают такого предпочтения (Filipe и др., 2018; Klin, 1991; Paul и др., 2007). Отсутствие предпочтения речевых стимулов сохраняется и в более старшем возрасте (Kuhl и др., 2005).

Помимо этого, исследования показывают, что у детей с РАС наблюдается сложность анализа речи в шуме, что характерно для естественной среды (O'Connor и др., 2012). Интересно, что дефицит различения речи в шуме наблюдается при аутизме в том случае, если шум содержал паузы, но не если длился постоянно (Peters и др., 1998; Alcántara и др., 2004). Авторы исследований выдвинули гипотезу, что в таком случае дети с РАС в отличие от контрольной группы не могут “пользоваться возможностью” слышать речь во время пауз из-за сложности интеграции информации во времени (Alcántara и др., 1996, 2004, Dunlop и др., 2016). Другая гипотеза, объясняющая механизм нарушения речевого развития у детей с РАС, предполагает, что это происходит из-за нарушения обработки информации на “низкоуровневых” сенсорных уровнях. Исследования показывают, что у большинства детей с РАС наблюдаются изменения чувствительности, в том числе в слуховой модальности, как в виде

гиперчувствительности, так и гипочувствительности, и эти особенности могут влиять на развитие речевых навыков (Baranek и др., 2006; Lefebvre и др., 2023).

Особенность обработки звуковых стимулов у людей с РАС активно изучается. Восприятие чистого тона, наиболее простого звукового стимула, у испытуемых с аутизмом остается сохранным, а ряд исследований показывает, что дети с РАС лучше различают и удерживают в памяти звуки разной частоты (Bonnell и др., 2010; Germain и др., 2019; Heaton, 2003; Stanutz и др., 2014). При этом электроэнцефалографические данные (ЭЭГ) показывают, что у детей с наиболее сильными проявлениями аутизма все же может быть нарушен уровень различения тонов (Teschio и др., 2003).

Более сложные стимулы, чем простой тон (например, речь или музыка) содержат несколько частотных компонентов, сменяющих друг друга с определенной периодичностью (Rosen, 1992). В основе обработки таких звуков лежат минимум два нейрофизиологических механизма: временная и спектральная обработка информации. Временная обработка информации позволяет анализировать тонкие изменения в стимуле с частотой до 30-50 Гц (Eggermont, 2015). При восприятии речи это информация позволяет детектировать переход от одного звукового паттерна к другому внутри более сложного стимула, в частности информацию о начале озвончения (voice onset), что позволяет дифференцировать разные согласные (например, “д” и “т”), в переходе от одного слога к другому, и т.д. Спектральные изменения позволяют воспринимать тон (pitch) в звуке, что соответствует просодическим характеристикам речи. Оба типа обработки крайне важны для успешного восприятия слуховой информации, в том числе речи (Samson и др., 2006; Scott & Johnsrude, 2003).

Исследования показали, что два разных механизма участвуют в обработке звуков разных частотных диапазонов. Так, на нижних частотах преобладает временной механизм, а на высоких — спектральный (Brugge и др., 2009). Временной механизм позволяет воспринимать отдельно компоненты сложных стимулов, в то время как спектральный “интегрирует” их в один протяженный сигнал, обладающий тоном. Психофизические исследования показали, что на частоте 8-10 Гц изменения стимула воспринимаются как отдельные явления (например, отдельные щелчки в последовательности щелчков), в диапазоне между 10 и 40 Гц как “трепетание” (то есть сочетает характеристики отдельных стимулов и протяженных), а начиная с 40 Гц такая стимуляция может начать восприниматься как длящийся стимул, имеющий при этом

тон (Besser, 1967; Krumbholz и др., 2000; Miller & Taylor, 1948; Pressnitzer и др., 2001). Переход к восприятию ритмического стимула как длящегося звука с тоном, позволяет слуховой системе быть более чувствительной к изменениям в целостно воспринимаемом стимуле, что видно в выполнении задания на различение частоты щелчков (Cullen & Long, 1986; Krumbholz и др., 2000; Ritsma, 1962).

При РАС наблюдается нарушение временной обработки слуховой информации. Так, было показано, что испытуемые с РАС имеют трудности с анализом временной структуры звукового стимула и интеграцией отдельных фрагментов слуховой информации (Groen и др., 2009). Кроме того, у детей с РАС было нарушено различение пауз в шуме, что также является одним из способов тестирования нарушения временной обработки слуховой информации (Bhatara и др., 2013), а также различение формант (Kuhl и др., 2005). Эти результаты указывают на нарушение временной обработки слуховой информации, что может затруднять и развитие речи.

## **1.2 Мозговые механизмы временной и спектральной обработки слуховой информации**

Изучение мозговых механизмов временной и спектральной обработки слуховой информации возможно с помощью предъявления ритмических стимулов. Такая стимуляция вызывает два типа мозговых ответов, которые можно зарегистрировать с помощью неинвазивных методов: слуховой стационарный ответ (ССО, auditory steady-state response), который повторяет частоту стимуляции, являясь сигналом, привязанным к фазе стимула, соответствует временной обработке стимула, и устойчивую волну (УВ, sustained wave), связанную с восприятием этого звука как протяженного и обладающего тоном. Ниже будут подробнее рассмотрены закономерности их функционирования и развития.

### **1.2.1. Слуховой стационарный ответ**

При регистрации слухового стационарного ответа испытуемым предъявляют щелчки или тон, модулированный на определенной частоте, в результате чего на ЭЭГ и МЭГ можно зафиксировать ответ, соответствующий частоте стимуляции (Galambos и др., 1981). С помощью такого показателя как фазовая когерентность (inter-trial phase coherence) можно количественно оценить, насколько синхронизирован ответ на данной

частоте в разных предъявлениях, и насколько он привязан по фазе к изменениям в стимуляции (Tallon-Baudry и др., 1996; van Diepen & Mazaheri, 2018).

Наиболее выраженный ССО наблюдается при стимуляции с частотой 40 Гц (Picton и др., 2003). Генерацию ритма на этой частоте связывают с работой парвальбуминовых интернейронов, так как при блокировке этих нейронов происходит специфическое нарушение ССО на частоте 40 Гц (Cardin и др., 2009; Metzner и др., 2019; Sivarao и др., 2013). Нарушение парвальбуминовых интернейронов лежит в основе одной из гипотез этиологии аутизма (Filice и др., 2020), но также их нарушение фиксируется и при других психиатрических расстройствах, например, при шизофрении (Каар и др., 2019), при депрессии (Perlman и др., 2021). В связи с этим слуховой стационарный ответ активно исследуется в области клинической нейронауки и в некоторых исследованиях оказывается нарушен при шизофрении (Spencer и др., 2008; Thuné и др., 2016) и биполярном расстройстве (O'Donnell и др., 2004; Rass и др., 2010). Можно предположить, что его нарушение является не маркером какого-то конкретного заболевания, а нарушения системы парвальбуминовых интернейронов, характерного для большого количества симптомов.

Данные об изменении этого ответа в группе детей с РАС противоречивы. Одни исследования указывают на пониженную мощность и фазовую когерентность ответа (De Stefano и др., 2019; Roberts и др., 2021; Wilson и др., 2007), при этом в некоторых работах ответ оказался нарушен лишь в правом полушарии (Arutiunian и др., 2023; Seymour и др., 2020). Кроме того, в исследованиях, где авторы фокусировались на группе детей младшего возраста (5-14 лет, в противовес более широкому разбросу в упомянутых ранее статьях), ССО не отличалось у детей с РАС и контрольной группой (Edgar и др., 2016; Ono и др., 2020; Stroganova и др., 2020). Другим возможным объяснением разногласий в результатах может быть разные молекулярно-генетические нарушения, наблюдающиеся при аутизме, о чем подробнее будет идти речь ниже.

Было также показано, что в основе слухового стационарного ответа лежат несколько компонентов, различающихся по функциям и способу генерации ответа (Gutschalk и др., 1999; Herdman и др., 2002). Так, в одном исследовании показали, что в генерации ССО участвуют два источника: первичный, возникающий в извилине Гешля, и вторичный, расположенный латеральнее первого (Gutschalk и др., 1999). В данной работе активность первичного источника связали с сенсорной обработкой, а функции

вторичного предположительно могли заключаться в удержании внимания на стимуле или мониторинге изменения частоты предъявления. В другой работе (Ross & Fujioka, 2016) показали, что первичный компонент, который они называли сенсорным, появляется при стимуляции щелчками в шуме. Он возникает с началом стимуляции, но уже к 200 мс снижается. Более поздний компонент, который ученые называли связывающим (binding), виден лишь при стимуляции без шума и развивается после 200 мс от начала стимуляции, поддерживая свою активность на протяжении звучания стимула. В этой работе авторы также показали, что именно связывающий компонент ассоциирован с восприятием речи у взрослых.

### **1.2.2. Устойчивая волна**

Ритмическая стимуляция интересна также тем, что вызывает другой вид ответа — устойчивую волну, которую связывают с обработкой восприятия высоты тона (pitch processing). Данный ответ появляется с началом звука и представляет собой негативный сдвиг амплитуды, который сохраняется во время звучания стимула (Keceli и др., 2012; Stroganova и др., 2020). УВ может быть вызвана различными непрерывными сложными звуками, такими как последовательности щелчков, амплитудно-модулированные тоны или речевые гласные (Gutschalk и др., 2002). Амплитуда данного ответа становится более выраженной на предъявление регулярно изменяющегося стимула по сравнению с нерегулярным и увеличивается с возрастанием частоты изменений (Gutschalk и др., 2002, 2004; Keceli и др., 2012). Устойчивая волна также указывает на начало смещения временной структуры в непрерывных стимулах, например, когда есть несколько разночастотных сменяющих друг друга регулярных паттернов (Krumbholz и др., 2003; Lütkenhöner и др., 2011). Интересно, что область мозга, которая считается источником устойчивой волны, связана с детекцией границ слуховых объектов в фМРТ-исследовании (Dheerendra и др., 2021).

Исследования показали, что устойчивая волна выражена и у детей, и у взрослых, причем она либо не изменяется, либо уменьшается с возрастом, что указывает на ее значимость в раннем возрасте (Arutiunian и др., 2022; Stroganova и др., 2020). Устойчивая волна менее исследована в группе детей с расстройствами развития, чем слуховой стационарный ответ. Лишь два исследования на данный момент рассматривали ее изменение у детей с РАС и показали, что при стимуляции с частотой



40 Гц амплитуда у них снижена по сравнению с контрольной группой, и особенно явно снижение в левом полушарии (Arutiunian и др., 2023; Stroganova и др., 2020).

### 1.3. Гетерогенность РАС

Разногласия в результатах исследования слухового стационарного ответа указывают на важную проблему в исследованиях аутизма — гетерогенность этого расстройства. Как уже было сказано выше, термин “расстройства аутистического спектра” является обобщающим для многих клинических проявлений и предполагает большое разнообразие симптомов. Собственно, появление слова “спектр” в классификации DSM-V было призвано подчеркнуть гетерогенную и комплексную природу аутизма. Гетерогенность симптомов предположительно связана с разными причинами появления аутизма.

Несмотря на то, что роль среды, особенно на ранних этапах развития, в появлении аутизма важна, исследователи сходятся на большей роли генетических факторов в возникновении аутизма. Так, в близнецовых исследованиях наследуемость РАС оценивается в 70-87% (Abrahams & Geschwind, 2008; Sandin и др., 2017). Помимо этого, риск повторного возникновения аутизма у детей, чьи братья/сестры имеют данное состояние, составляет 13-22%, что выше, чем в общей популяции (Lauritsen и др., 2005; Ozonoff и др., 2011).

Молекулярно-генетические исследования позволили установить конкретные гены, связанные с аутизмом. В базе данных SFARI их насчитывается более 1300 (Banerjee-Basu & Packer, 2010). При этом важную роль в генетике аутизма играют редкие мутации, в основном в виде изменений количества копий гена (copy number variations, CNVs). Каждая из таких мутаций имеет большой эффект и поэтому сама по себе может быть причиной появления аутизма (Abrahams & Geschwind, 2008; Pinto и др., 2010; Sebat и др., 2007). Кроме того, часто они появляются *de novo*, а не наследуются от родителей (De Rubeis и др., 2014; Gaugler и др., 2014; Geschwind, 2011). Каждая из таких мутаций может объяснить не больше чем 1-2% случаев аутизма (Abrahams & Geschwind, 2008), что, как и большой разброс фенотипических проявлений, указывает на гетерогенность РАС и поднимает вопрос о том, можем ли мы, в целом, выделять это заболевание в отдельную нозологию. При этом с развитием

области исследователи открывают все больше генов, причинно связанных с появлением аутизма, поэтому в будущем процент случаев аутизма, связанных с конкретным геном, будет больше.

#### **1.4. Анализ синдромальных форм как возможность преодолеть гетерогенность аутизма**

Одним из способов преодоления гетерогенности РАС может быть изучение его синдромальных форм, представляющих собой группу синдромов, связанных с хромосомными нарушениями или мутациями в отдельных генах. Это позволит выделить эндофенотип заболевания — измеряемый объективно параметр, который может связать генетические нарушения и фенотипические проявления болезни или какого-либо состояния (Gottesman & Gould, 2003; Walters & Owen, 2007). Эндофенотип может представлять собой любую характеристику, в том числе регистрируемую молекулярными, электрофизиологическими или психофизическими методами. Особенно важным является предположение, что вариации эндофенотипа будут зависеть от вариации небольшого количества генов (Gottesman & Gould, 2003), позволяя тем самым соединить генетические и клинические проявления более однозначно.

К синдромальным формам относятся, например, синдром Ретта, синдром Фелан-МакДермид, синдром хрупкой X хромосомы, синдром Ангельмана и другие. Каждый из этих синдромов довольно редкий, но совокупно они могут отражать около 5% случаев РАС (Sztainberg & Zoghbi, 2016). Учитывая то, что осведомленность об этих заболеваниях и способы их диагностики улучшаются, в будущем они могут объяснить еще больше случаев РАС. Идиопатическим аутизмом называют аутизм, точная молекулярная и/или генетическая причина появления симптоматики которого пока не установлена и скорее всего является полигенной. Генетические нарушения, лежащие в основе синдромальных форм, встречаются и без развития всей симптоматики синдрома (включающую часто моторные нарушения, задержку развития, и др), в случаях, когда есть лишь симптомы РАС (Moessner и др., 2007; Wen и др., 2017). Таким образом, изучение синдромальных форм РАС может позволить в будущем разбить гетерогенную группу идиопатического аутизма на отдельные подгруппы в зависимости от генетического нарушения, лежащего в основе симптома. Выделенные при изучении

синдромальных форм эндотипы могут указать направление исследований и для идиопатического аутизма.

Другим преимуществом исследования синдромальных форм аутизма является возможность создавать и изучать животные модели данных заболеваний (Li и др., 2021). Это может дать дополнительные сведения о функционировании нейронных цепей, а также позволит определить причинно-следственную связь для результатов, полученных в корреляционных исследованиях с участием пациентов. Исследовав роль затронутых в данных синдромах нейрофизиологических путей, мы можем изучить, наблюдаются ли их изменения в группе идиопатического РАС, что позволит разделить эту гетерогенную группу на более однородные группы.

Одними из таких синдромов является синдром Ретта и синдром Фелана-МакДермида. Они актуальны в контексте поставленной проблемы изучения временной обработки слуховой информации, так как при них наблюдается изменение работы парвальбуминовых ГАМКергических нейронов (Chao и др., 2010; Ito-Ishida и др., 2015b; Pagano и др., 2023), которые, как было описано выше, вовлечены в генерацию слухового стационарного ответа и также нарушены в некоторых случаях возникновения РАС. Работа же устойчивой волны в этих группах до этого не изучалась.

Было показано, что гены, приводящие к возникновению синдрома Ретта и синдрома Фелан-МакДермид (*MECP2* и *SHANK3* соответственно) могут быть нарушены и при идиопатическом аутизме даже без наличия других проявлений самого синдрома (Moessner и др., 2007; Wen и др., 2017). Изучение нейрофизиологических особенностей слухового восприятия при синдроме Ретта и синдроме Фелан-МакДермид может помочь понять функциональную роль данных генов и соответствующих им молекулярных путей.

#### **1.4.1. Синдром Ретта (нарушение гена *MECP2*)**

Синдром Ретта (CP) — нарушение развития, связанное с мутацией в гене *MECP2* на X-хромосоме (Moretti & Zoghbi, 2006). Его распространенность составляет 1:10000 человек и встречается в подавляющем большинстве случаев у девочек (Sarajlija и др., 2015). Заболевание характеризуется нормальным развитием до 6-18 месяцев, после чего наступает стадия регресса, в ходе которой могут быть утеряны ранее приобретенные речевые и моторные навыки. Кроме того, часто встречаются нарушения

дыхания, моторики и координации, гипотония, эпилепсия и микроцефалия (Moretti & Zoghbi, 2006; Neul и др., 2010). После стадии регресса наступает псевдостационарная стадия, в ходе которой иногда наблюдается улучшение симптоматики. Кроме того, синдром Ретта ассоциирован с симптомами аутизма в 60% случаев (Richards и др., 2015).

Большинство детей с синдромом Ретта не говорят, поэтому оценить степень нарушения слухового восприятия и речевого понимания у них сложно, однако исследования вызванных потенциалов (ВП) в ответ на звуковую стимуляцию показывают изменения в обработке слуховой информации (Sysoeva, Smirnov, и др., 2020). Одно из таких изменений — сниженная амплитуда компонентов P2 и N2 в ответ на предъявление тонов и фонем с сохранением при этом более ранних компонентов, P1 и N1 (Sysoeva, Molholm, и др., 2020a). Кроме того, была показана увеличенная латентность P2 (Badr и др., 1987; Sysoeva, Molholm, и др., 2020a), что может указывать на нарушение процессов консолидации слуховой памяти и обучения (Tremblay и др., 2014).

Исследований слухового стационарного ответа и устойчивой волны у детей с данным синдромом не проводилось, хотя эти результаты могли бы предоставить ценные сведения о характере нарушения слухового восприятия при синдроме Ретта. Значимость исследования данного ответа при синдроме Ретта обусловлена тем, что при этом заболевании нарушена работа парвальбуминовых интернейронов, которые участвуют в генерации ответа (Zhang W. и др., 2014, Ito-Ishida A. и др., 2015). Более того, именно нарушение работы гена *Mesp2* в парвальбуминовых интернейронах, но не в других типах нейронов, приводят у мышей к нарушениям социального взаимодействия (Ito-Ishida A. и др., 2015). Мы можем предположить, что эти молекулярно-генетические нарушения могут быть видны на электрофизиологическом уровне в виде нарушения слухового стационарного ответа в диапазоне около 40 Гц. Изучение работы спектрального механизма обработки ритмической слуховой стимуляции у детей с синдромом Ретта также не проводилось.

#### **1.4.2. Синдром Фелан-МакДермид (нарушение гена *SHANK3*)**

Синдром Фелан-МакДермид (ФМД) характеризуется гипотонией, задержкой или отсутствием экспрессивной речи, а также в 50-75% случаев пациенты имеют коморбидный диагноз РАС (Sarasua и др., 2014; Sooya и др., 2013). Это заболевание

возникает при повреждении (делеции или дупликации) хромосомного участка 22q13, включающего ген *SHANK3*. Белок, кодируемый этим геном является каркасным белком в постсинаптических глутаматергических синапсах и поддерживает целостность молекулярной композиции в возбуждающих глутаматергических синапсах (Jiang & Ehlers, 2013; Sheng & Kim, 2000). У модельных животных с поврежденным геном *Shank3* было продемонстрировано нарушение в работе парвальбуминовых интернейронов (Filice и др., 2016).

В исследованиях было показано, что у крыс с нарушением гена *Shank3* в ответ на речевые стимулы были снижены ответы в первичных и вторичных областях слуховой коры (Engineer и др., 2018). У пациентов с ФМД наблюдалась сниженная амплитуда компонента P50 в ответ на предъявления тонов и шума, а также снижение амплитуды P2, а также более сильное привыкание при предъявлении повторяющихся стимулов (Isenstein и др., 2018), что может указывать на сниженную чувствительность к простым звуковым сигналам. Однако в недавнем исследовании, в котором изучались вызванные потенциалы в ответ на предъявление 1000-Гц тона у пациентов с РАС и с синдромом Фелан-МакДермид, было показано, что амплитуда компонентов N1, P2 и N2, а также привыкание к повторным стимулам, в обеих группах не отличается от контрольной группы (Isenstein и др., 2022). Это может указывать на сохранность механизма обработки тона. Изучение устойчивой волны при синдроме Фелан-МакДермид может дополнить картину.

В связи с нарушением работы парвальбуминовых интернейронов при данном синдроме особенно интересно развитие гамма-ритма у пациентов. Было показано, что при ФМД наблюдается снижение его мощности по сравнению с контрольной группой в условии спокойного бодрствования (Siper и др., 2022), но вызванный гамма-ритм при данном заболевании не изучался.

### **1.5. Постановка проблемы диссертационной работы.**

Преыдущие исследования показали изменения работы как временного механизма обработки слуховых стимулов (слухового стационарного ответа), так и спектрального (устойчивой волны) у детей с РАС. В данной работе мы сосредоточились на исследовании этих изменений у детей с генетическими синдромами, при которых

велик риск появления аутизма и нарушений речи, а именно при синдроме Ретта и при синдроме Фелан-МакДермид. Эти синдромы вызваны нарушениям генов и молекулярных путей, изменения которых также встречаются при РАС, и изучая их есть возможность выявить эндофенотип, связанный с данными генетическими изменениями. Эндофенотип, в свою очередь, поможет связать нарушения на генетическом уровне с нарушениями в развитии речи и слуховом восприятии, характерные для данных расстройств.

Выбор методов соответствовал нашей научной задаче: мы исследовали электрофизиологические ответы при ритмической слуховой стимуляции с разной частотой (от 16 до 83 Гц). Выбор такого диапазона мы объясняем тем, что слуховой стационарный ответ, который соответствует временному механизму, и устойчивая волна, которая связана со спектральным ответом, имеют разную частотную специфичность: так, ССО наиболее выражен при стимуляции с частотой около 40 Гц, в то время как УВ увеличивает амплитуду с повышением частоты, и, вероятно, должна быть более выражена на частоте 83 Гц. Есть данные, что 40-Гц ССО менее выражен в младшем возрасте (Cho и др., 2015), и мы предполагали, что у детей ответ может быть более активен на низких частотах, чем и обусловлен наш выбор диапазона частот. Помимо этого, выбранные частоты позволяют проследить переход от частотного диапазона, в котором большую роль играет временной механизм, к тому, где больше становится вовлечен спектральный механизм. Мы можем предположить, что при аутизме и/или при синдромальных формах этот переход может быть нарушен. Конкретные значения частоты (16, 27, 40 и 83 Гц) мы выбирали так, чтобы они не вызывали гармонику, совпадающую по частоте с одним из стимулов.

Кроме изучения закономерности работы временного и спектрального механизмов при генетических синдромах, важно также понять, как именно вовлечены в слуховое восприятие данные механизмы. Для этого мы провели поведенческое исследование способности различать частоту щелчков у детей контрольной группы и оценили, какую роль в этом процессы играют ССО и УВ.

Таким образом, наши результаты могут не только пролить свет на особенности слухового восприятия при идиопатическом и синдромальном аутизме, но также проследить связь конкретных генетических нарушений и изменений в восприятии сложных ритмических сигналов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Участники исследования

В исследовании приняли участие 37 детей с нарушением гена *MECP2*/синдромом Ретта (37 девочек) и 11 пациентов с нарушением гена *SHANK3*/синдромом Фелан-МакДермид (4 девочки). Контрольная группа для синдрома Ретта состояла из 38 детей (16 девочек), а для участников с синдромом Фелан-МакДермид мы подобрали контрольную группу из 11 человек, индивидуально уравнивая по возрасту с участниками из клинической группы ( $\pm 4$  месяца), так как один из наших показателей был чувствителен к возрастным изменениям. В этой группе был также взрослый испытуемый, так как один из пациентов с синдромом Фелан-МакДермид был старше 18 лет. Таким образом, здесь контрольная группа состояла из 11 испытуемых (4 девочки/девушки) со средним возрастом  $10.8 \pm 6.5$  в диапазоне от 3.02 до 24.3 лет. Возраст участников, а также результаты проведенных опросников всех групп представлен в Таблице 1. Записи ЭЭГ у детей с синдромом Ретта и синдромом Фелан-МакДермид проводились на базе отделения клинической генетики НИКИ им. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова и в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

Критерием включения в группу синдромальных форм было подтвержденные врачами результаты генетического теста. Таблица с генетическими данными участников с синдромами приведена в Приложении 1. Родители детей из контрольной группы, а также детей с синдромом Фелан-МакДермид заполняли шкалу социальной отзывчивости (Constantino и др., 2003), а родители детей с синдромом Ретта отвечали на вопросы исследователя по шкале оценки тяжести симптомов синдрома Ретта (Kaufmann и др., 2012).

Исследование выполнено с соблюдением принципов Хельсинской Декларации, и было одобрено Этическим комитетом при Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН (протокол №3, дата принятия 10.07.2020). Все испытуемые или их законные представители давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Участники и их законные представители также были проинформированы, что могут прекратить участие в исследовании в любой момент.

**Таблица 1.** Демографические данные участников исследования. N (F) — количество участников в группе, в скобках указано количество девочек. SRS (social responsiveness scale) — опросник на социальную отзывчивость. RSS (Rett severity symptom scale) — опросник выраженности симптомов синдрома Ретта.

Группа	N (F)	Возраст	SRS	RSS
<b>синдром Ретта</b>	37 (37)	7.67±3.22, диапазон: 2.83-16.86	-	9.5±3.3
<b>Контрольная группа для синдрома Ретта</b>	38 (16)	11.59±3,66, диапазон: 5.17-17,96	47±26	-
<b>синдром Фелан-МакДермид</b>	11 (4)	10.9±6.5, диапазон: 3.3-24.5 лет	92±34	-
<b>Контрольная группа для синдрома Фелан-МакДермид</b>	11(4)	10.8±6.5, диапазон 3.0-24.3	45±28	-

## 2.2. Процедура

Исследование состояло из трех частей: заполнение опросников, психофизическое исследование и ЭЭГ-исследование. В психофизическом исследовании принимала участие лишь контрольная группа, так как не все дети из клинических групп могли выполнить данное задание.

### 2.2.1. Опросники

#### 2.2.1.1. Шкала социальной отзывчивости

Шкала социальной отзывчивости (social responsiveness scale, SRS) — это тест, состоящий из 65 вопросов, оценивающий несколько параметров, касающихся предпочтений и особенностей социального взаимодействия, а именно:

- социальная осведомленность (social awareness) — шкала, состоящая из 8 пунктов, которая оценивает способность человека распознавать социальные сигналы других людей;



- социальное познание (social cognition) — шкала, состоящая из 12 пунктов, которая оценивает способность интерпретировать поведение других людей;
- социальная коммуникация (social communication) — шкала, состоящая из 22 пунктов, которая оценивает ответную коммуникацию в социальной ситуации;
- социальная мотивация (social motivation) — шкала, состоящая из 11 пунктов, которая оценивает выраженность мотивации взаимодействовать с другими в социальной ситуации;
- ограниченные интересы и повторяющееся поведение (restricted interests and repetitive behavior) — шкала, состоящая из 12 пунктов, которая оценивает стереотипные движения и ограниченность интересов

Шкала разработана и адаптирована для разных возрастных групп, а именно: для дошкольного возраста, для школьного возраста и для взрослых. В нашем исследовании родители или сопровождающие заполняли опросник для дошкольников, если ребенок был младше 7 лет и не ходил в школу, и для школьников, если ребенок уже ходил в школу. Опросник заполняли родители, сопровождающие детей. Данные были получены для из контрольной группой и группы детей с синдромом Фелан-МакДермид. Пациенты с синдромом Ретта в большинстве случаев не говорили, и для них этот опросник был нерелевантен.

#### **2.2.1.2. Шкала оценки тяжести симптомов при синдроме Ретта**

Степень выраженности симптомов пациентов с синдромом Ретта оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести симптомов (Rett Syndrome Severity Scale, RSSS), в модификации (Kaufmann и др., 2012). Эта шкала представляет собой меру тяжести клинических симптомов, включая двигательную функцию (способность ходить и использовать руки), судороги, нарушения дыхания, ходьбу, сколиоз, речь и качество сна. Каждый пункт оценивается от 0 (симптом отсутствует/в норме) до 3 (тяжелая степень). Опросник представлен в Приложении 2 (неофициальный перевод). Клиницисты, специализирующиеся на этом синдроме, для более подробной картины дополнительно регистрировали речевое развитие детей (см. Приложение 1).

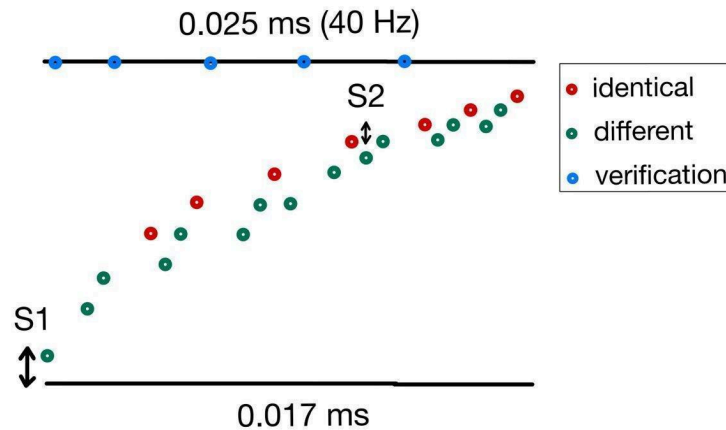
### 2.2.2. Различение частоты щелчков

Испытуемым предъявлялись две последовательности щелчков (эталонной частоты и меняющейся), и им было необходимо ответить, одинаковые ли стимулы или разные. Частота второго стимула менялась адаптивно в зависимости от ответа ребенка, при этом использовалось два шага. Задание состояло из четырех серий, в каждой из которой эталонный стимул предъявлялся на частоте 16, 27, 40 или 83 Гц. Стимулы предъявлялись с помощью программного обеспечения Presentation (NeuroBehavioral Systems, Олбани, Калифорния, США).

Мы использовали ступенчатую процедуру для оценки порога. Начальная разница между эталонным и вторым стимулами была установлена на заметном уровне на основании предыдущих исследований (Cullen & Long, 1986; Krumbholz и др., 2000; Ritsma, 1962): для стимула 16 Гц — 0,047 мс второй стимул имел межщелчковые интервалы, для 27 Гц — 0,027 мс, 40 Гц 0,017 мс, и для 83 Гц — 0,008 мс. При ответе испытуемого, что стимулы разные, второй стимул приближался к эталонному на шаг 1 (S1, для 40 Гц — 0,001 мс, для 27 Гц — 0,001 мс, для 83 Гц — 0,0012 мс и для 16 Гц — 0,005 мс). Если испытуемый отвечал «одинаковые», то второй стимул отходил на один шаг от эталонного. И процедура повторялась до тех пор, пока испытуемый четыре раза не достигал стимула, который он считал идентичным эталону. После этого шаг был изменен на меньшее значение (S2, для 16 Гц он составлял 0,001 мс, для 27 Гц — 0,0005 мс, для 40 Гц — 0,0005 мс и для 83 Гц — 0,00008 мс) и эксперимент продолжался. Пороговым стимулом был стимул, который был идентифицирован как «идентичный» в четвертый раз с использованием второго шага. Схематическое изображение задачи показано на Рисунке 1. Порог различения частоты щелчков (ПРЧЩ, rate discrimination threshold) рассчитывался как процент межстимульного интервала последнего стимула, предъявленного испытуемому, от межстимульного интервала эталонного стимула.

В алгоритм эксперимента закладывалось предъявление одинаковых стимулов (предъявлялись на позиции 2, 5, 10, 15 и 20). Данные 5 контрольных предъявления укладывались в блок основных заданий. Это делалось для того, чтобы оценить степень вовлеченности испытуемого в задание и определить, насколько случайно он отвечал. Мы рассчитали процент проб, где стимулы были правильно идентифицированы как идентичные, и для дальнейшего анализа отобрали только результаты, в которых это

значение было выше или равно 0,6, чтобы исключить участников со случайными ответами. В нашей выборке мы исключили 3 испытуемых из усреднения данных при стимуляции с частотой 16 Гц, 3 испытуемых при 27 Гц и 2 испытуемых при 83 Гц. Диапазон этого значения для всех остальных частот и участников был между 0,79 и 0,9.



**Рисунок 1.** Схематичное изображение задания на различение частоты щелчков (пример для частоты 40 Гц). Изображено два сигнала с разным межщелчковым интервалом, 0.025 мс и 0.017 мс. Точками изображены ответы испытуемого: зеленый при ответе “разные”, красный при ответе “одинаковые”, синим цветом отдельно изображены случаи, когда предъявлялись одинаковые стимулы для оценки степени вовлеченности испытуемого. S1 означает первый шаг, с которым второй стимул приближается к эталонному, S2 — второй, который был меньше, чем S1.

### 2.2.3. Запись ЭЭГ

Запись ЭЭГ проводилась при помощи 28-канального энцефалографа (система Neurotravel) с частотой дискретизации 500 Гц и широкополосным онлайн фильтром в диапазоне 0.016–70 Гц. Электроды были расположены по международной схеме 10-10, сопротивление электродов не превышало 10 кОм. Запись проводилась монополярно с ушными электродами объединенными для каждого полушария в качестве референтов, нейтральный электрод (земля) был расположен центрально.

Во время записи ЭЭГ испытуемые смотрели видео без звука для поддержания бодрствующего состояния, и одновременно в наушники им предъявлялись последовательности щелчков с разной частотой (16 Гц, 27 Гц, 40 Гц и 83 Гц). Форма волны каждого щелчка представляла собой прямоугольный импульс. Также

дополнительно предъявлялся стимул, состоящий из щелчков с частотой 40 Гц, но зашумленный (использовался белый шум, причем использовался только во время стимуляции щелчками, в межстимульном интервале шум не звучал). Длительность каждой последовательности щелчков составляла 500 мс, межстимульный интервал изменялся в диапазоне от 500 до 800 мс, каждая последовательность предъявлялась 150 раз. Стимулы предъявлялись билатерально с интенсивностью 65 дБ в накладные наушники.

#### **2.2.4. Обработка ЭЭГ**

Данные были обработаны с помощью алгоритмов библиотеки Fieldtrip (Oostenveld и др., 2010), а также с помощью скриптов, написанных в Matlab. Предобработка включала в себя разделение на эпохи с интервалом 200 мс до начала стимуляции и 1000 мс после, интерполяцию шумных каналов, а также отсечение выбросов амплитуды, превышающих 3 стандартных отклонения внутри данных каждого испытуемого (Delorme и др., 2007; Tost и др., 2021). Последняя процедура повторялась до тех пор, пока значений в данном диапазоне не оставалось. Такой метод применялся до этого в исследовании синдрома Ретта (Sysoeva, Molholm, и др., 2020b; Tost и др., 2021), и он позволяет удалить артефакты моргания, а также другую не мозговую активность, такую как движения челюстью, внешний шум и т.п. в случае, если они не фиксируются на протяжении большого количества времени записи.

##### **2.2.4.1. Слуховой стационарный ответ**

Частотно-временной анализ был выполнен с использованием вейвлет-преобразования Морле с шагом в 2 Гц в диапазоне от 1 до 50 Гц для стимуляции на 16, 27 и 40 Гц и в диапазоне от 1 до 90 Гц для стимуляции на 83 Гц. Далее мы рассчитали значения фазовой когерентности (*inter-trial phase coherence*), которая показывает стабильность фазовой синхронизации во время предъявления стимуляции. Данный показатель варьирует от 0 до 1, при этом значения, ближе к 1 показывает более выраженную фазовую когерентность. Для подсчета фазовой когерентности мы брали 45 случайных предъявлений из данных каждого участника, так как эта метрика крайне чувствительна к изменениям количества данных (Cohen, 2014). Данное количество предъявлений было выбрано по минимальному количеству предъявлений у испытуемых из клинических групп. Далее значения когерентности были усреднены на всем времени стимуляции (0-500 мс), а также в пределах 2 Гц от

частоты стимуляции (например, 39-41 Гц для стимуляции с частотой 40 Гц). Для дальнейшего анализа мы выбрали 6 электродов (FC3, FC4, FCz, C3, C4 и Cz), так как топографическое распределение показало, что значения когерентности выше именно в этих электродах.

Также для прояснения различий между ранним и поздним компонентами слухового стационарного ответов мы проанализировали ответ на стимуляцию с частотой 40 Гц в шуме и без шума (использовался белый шум, причем использовался только во время стимуляции щелчками, в межстимульном интервале шум не звучал). Для стимуляции в шуме обработка повторяла этапы анализа при стимуляции без шума на частоте 40 Гц. Так как предполагалось, что при стимуляции в шуме появляется лишь ранний компонент данного ответа, мы усреднили значения когерентности в двух временных окнах: 0-200 мс от предъявления стимула и 200-500 мс после предъявления стимула.

#### **2.2.4.2. Устойчивая волна**

Чтобы обнаружить устойчивую волну, мы не применяли фильтр для верхних частот. Артефактные эпохи были удалены по алгоритму, описанному выше. Далее мы рассчитали среднюю абсолютную амплитуду в интервале 250-550 мс с поправкой на базовую линию в диапазоне -200-0 мс. Временное окно 250-550 мс было выбрано потому, что устойчивый компонент развивается после комплекса вызванных потенциалов и достигает своего пика примерно через 250 мс после начала стимула и остается стабильным во время стимуляции (Stroganova и др., 2020). Для дальнейшего анализа мы выбрали 6 электродов (FC3, FC4, FCz, C3, C4 и Cz), так как топографическое распределение показало, что значения амплитуды выше именно в этих электродах, а также чтобы проводить релевантное сравнение с данными по ССО.

#### **2.2.5. Статистическая обработка**

Для анализа порога различения частоты щелчков в контрольной группе мы применили многофакторный дисперсионный анализ ANCOVA 3 типа с Частотой в качестве внутригруппового фактора (четыре уровня: 16, 27, 40 и 83 Гц) и Возрастом в качестве ковариаты.

Для исследования значения фазовой когерентности и амплитуды устойчивой волны у типично развивающихся детей мы использовали многофакторный

дисперсионный анализ ANCOVA 3 типа с фактором Возраста в качестве ковариаты и фактором Частоты в качестве внутригруппового фактора (четыре уровня: 16, 27, 40 и 83 Гц). Чтобы оценить различие в топографическом распределении значений наших параметров, мы ввели два внутригрупповых фактора: Латеральность с тремя уровнями (“левая” для электродов FC3, C3, “правая” для электродов FC4 и C4, а также “центральная” для электродов FCz и Cz) и Регион (“фронтально-центральный” для электродов FC3, FCz и FC4 и “центральный” для электродов C3, C4 и Cz). Эти факторы были выбраны исходя из топографического распределения активности, которое показывало различную выраженность активности при стимуляции разными частотами. Для значений фазовой когерентности не было соблюдено допущение о равенстве дисперсий между группами, что накладывало ограничение на применение анализа ANCOVA, поэтому мы применили логарифмическую трансформацию к этим данным (как в Kurthen I. и др., 2022). Была применена поправка Greenhouse-Geisser для множественных сравнений, а также тест Mauchly’s для оценки сферичности данных. Для апостериорного анализа мы применяли попарный T-тест. Корреляции с возрастом были подсчитаны с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

Чтобы оценить вклад каждой переменной (возраст, амплитуда устойчивой волны и значение фазовой когерентности) в выполнение задания на различение частоты щелчков, мы выполнили регрессионный анализ для данных контрольной группы. Для этого мы подсчитали множественную линейную регрессионную модель для каждой частоты отдельно со значениями порога различения частоты щелчков как зависимой переменной и с возрастом, устойчивой волной и значением фазовой когерентности в качестве предикторов. В данном случае для параметров ССО и УВ мы использовали усредненные значения по всем выбранным электродам, чтобы избежать проблемы коллинеарности.

Для исследования особенностей значения фазовой когерентности и амплитуды устойчивой волны у детей с синдромом Ретта мы добавили межгрупповой фактор Группа (“типичное развитие” и “Синдром Ретта”), и провели многофакторный дисперсионный анализ ANCOVA 3 типа с перечисленными выше внутригрупповыми факторами и ковариатой. Для исследования особенностей изучаемых параметров при синдроме Фелан-МакДермид мы использовали ранговый критерий Вилкоксона для связанных выборок, так как количество испытуемых было небольшим. Здесь мы

проводили отдельный анализ для каждой из частот, используя при этом усредненные значения по 6 электродам (FC3, FC4, FCz, C3, C4 и Cz) в каждой из групп.

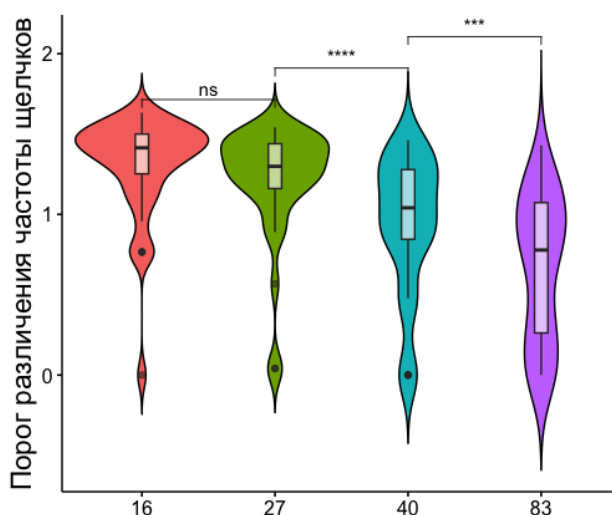
Весь статистический анализ был выполнен с помощью языка программирования R и набором статистических пакетов (RStudio, версия 2023.03.1, пакеты rstatix, lmer). Все результаты анализа представлены в Приложении 3.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Механизмы временной и спектральной обработки слуховой информации у детей разного возраста и их связь с восприятием ритмических стимулов

#### 3.1.1 Различение частоты щелчков у детей контрольной группы

Многофакторный дисперсионный анализ ANCOVA, в котором зависимой переменной выступал порог различения частоты, Частота выступала в качестве внутригруппового фактора, а фактор Возраста был ковариатой показал значимый эффект фактора Частоты ( $F(3,93)=36.433$ ,  $p<0.001$ , см. Рисунок 2), но не Возраста и не взаимодействия Частоты и Возраста.



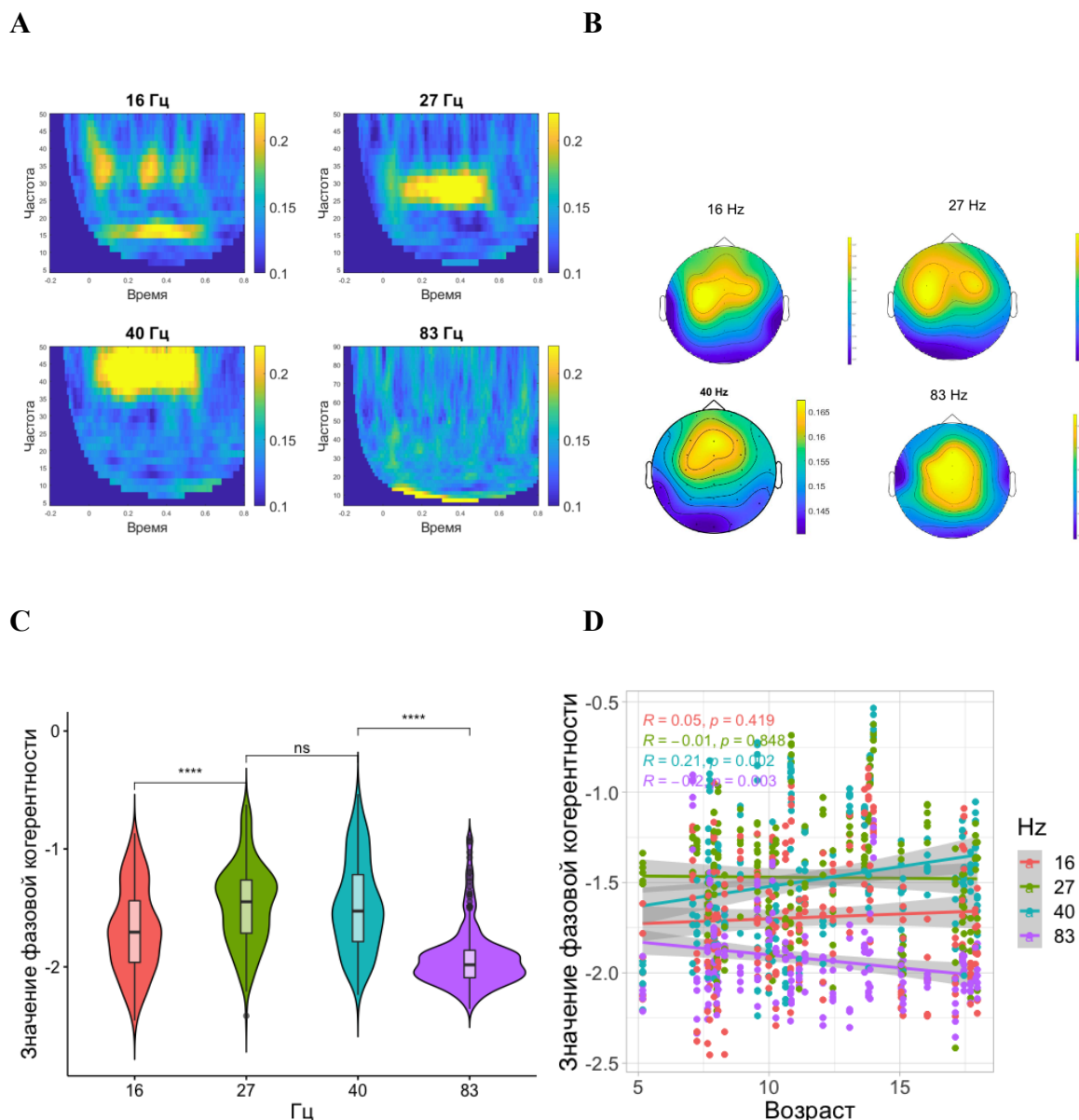
**Рисунок 2.** Скрипичный график для порога различения частоты щелчков в контрольной группе. По оси X отображены частоты предъявления эталонного стимула (значения логарифмированы). \* означает уровень значимости при  $p<0.05$ , \*\*\* при  $p<0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). Красным цветом обозначены значения при эталонном стимуле с частотой 16 Гц, зеленым — при стимуляции с частотой 27 Гц, бирюзовым — с частотой 40 Гц, а фиолетовым — с частотой 83 Гц.

#### 3.1.2. Слуховой стационарный ответ у детей контрольной группы

Многофакторный дисперсионный анализ ANCOVA, в котором зависимой переменной выступали значения фазовой когерентности, Частота, Латеральность и Регион — внутригрупповыми факторами, а Возраст — ковариатой показал, что наблюдался значимый эффект Частоты ( $F(3,108)=27.561$ ,  $p<0.001$ ), Регион



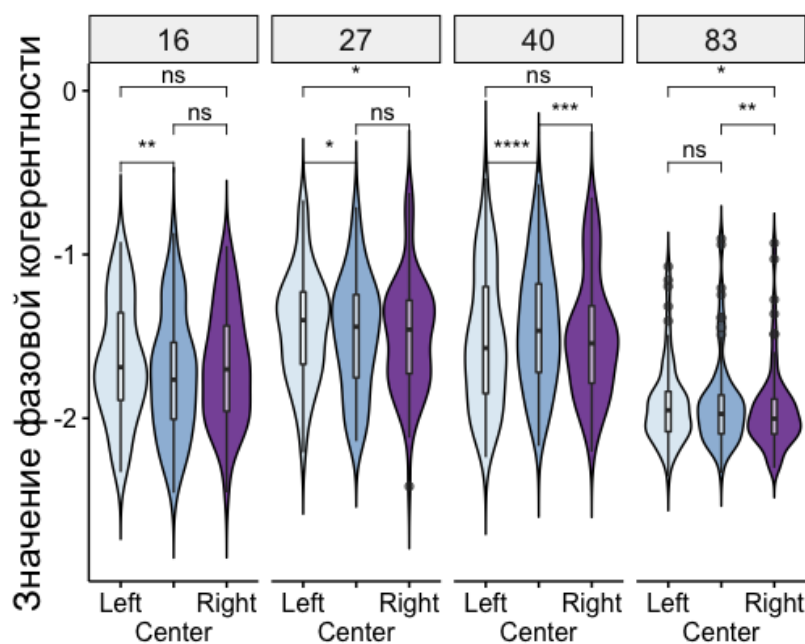
( $F(1,36)=7.185$ ,  $p=0.01$ ), а также взаимодействие Частоты и Латеральности ( $F(6,216)=4.576$ ,  $p<0.001$ ) и Возраста и Латеральности ( $F(2,72)=3.514$ ,  $p=0.03$ ). Результаты представлены на Рисунке 3. Апостериорный анализ для Частоты показал, что значения когерентности при стимуляции с частотой 27 Гц были значимо выше, чем на 16 Гц ( $p<0.001$ ), а значения на 40 Гц были значимо выше, чем на 83 Гц ( $p<0.001$ ), при этом показатели при стимуляции 27 и 40 Гц не различались (см. Рисунок 3С). Апостериорный анализ для эффекта Региона показал большие значения в фронто-центральных отведениях, по сравнению с центральными  $p<0.001$ .



**Рисунок 3.** Слуховой стационарный ответ в ответ на предъявление щелчков разной частоты у детей контрольной группы. А: Значения фазовой когерентности для различных частот (x — время, сек, y — частота, значения когерентности

увеличиваются на шкале градуировано от синего к желтому цвету); В: топографические карты для фазовой когерентности при стимуляции с разной частотой; С: скрипичный график для фазовой когерентности при стимуляции с разной частотой (\* означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). D: Корреляция фазовой когерентности с возрастом на разных частотах (приведены коэффициенты Пирсона). На графиках С и D значения фазовой когерентности логарифмированы. На рисунках С и D красным цветом обозначены значения при стимуляции с частотой 16 Гц, зеленым — при стимуляции с частотой 27 Гц, бирюзовым — с частотой 40 Гц, а фиолетовым — с частотой 83 Гц.

Также мы провели апостериорный анализ взаимодействия факторов Частоты и Латеральности (см. Рисунок 4). При стимуляции с частотой 16 Гц левое полушарие (электроды FC3 и C3) имели большие значения, по сравнению с центральными электродами ( $p=0.02$ ), но разницы между левым и правым полушарием (FC4, C4), а также между правым полушарием и центральными электродами (FCz, Cz) найдено не было. Для 27 Гц наблюдалась схожая тенденция: значения в левом полушарии были выше, чем в центральных электродах ( $p=0.03$ ), а также чем в правом полушарии ( $p=0.03$ ), разницы между правым полушарием и центральными электродами не наблюдалось. При стимуляции с частотой 40 Гц, напротив, центральные электроды имели большие значения, чем левое ( $p < 0.001$ ) и правое полушарие ( $p < 0.001$ ), различий между правым и левым полушарием найдено не было. При стимуляции с частотой 83 Гц значения в правом полушарии были ниже, чем в центральных электродах ( $p=0.009$ ) и чем в левом полушарии ( $p=0.04$ ), при этом различий между левым полушарием и центральными электродами найдено не было. Обобщая, можно сказать, что мы видим большее вовлечение центральных электродов на высоких частотах (40 и 83 Гц), в то время как на нижних частотах (16 и 27 Гц) они менее активны, а на 27 Гц наблюдается левостороннее доминирование.

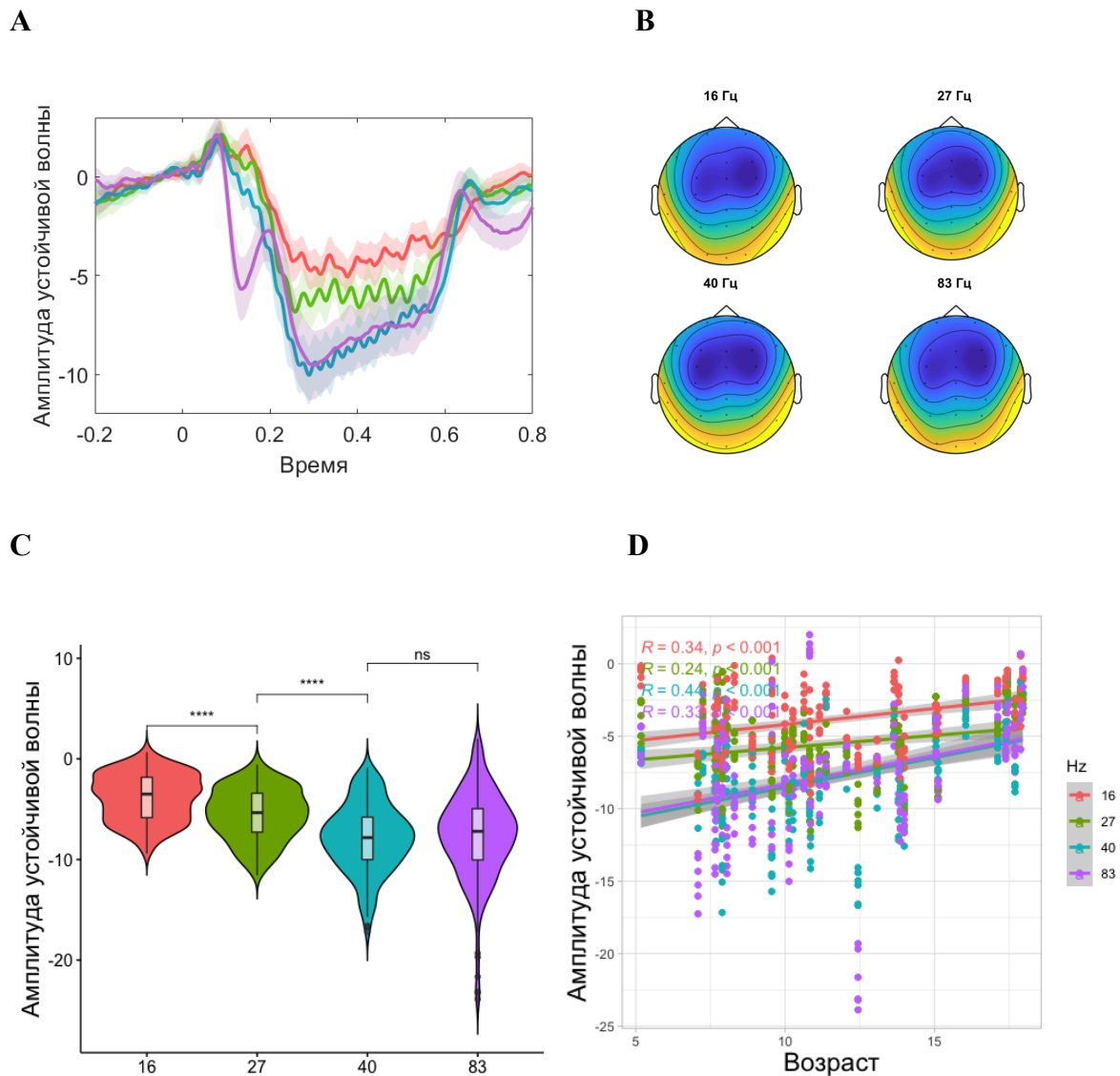


**Рисунок 4.** Межполушарная асимметрия для значений фазовой когерентности на разных частотах стимуляции (\*означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). Значения фазовой когерентности логарифмированы.

Мы также проверили взаимодействие факторов Латеральность и Возраста, и для этого были рассчитаны корреляции Пирсона значения фазовой когерентности и возраста для всех частот отдельно в левых, центральных и правых отведениях. Мы не обнаружили значимых корреляций (левые отведения:  $r = 0.08$ ,  $p = 0.15$ , центральные отведения:  $r = 0.01$ ,  $p = 0.78$ , правые отведения:  $r = -0.01$ ,  $p = 0.8$ ).

### 3.1.3. Устойчивая волна у детей контрольной группы

Многофакторный дисперсионный анализ ANOVA, в котором зависимой переменной выступали значения амплитуды устойчивой волны, Частота, Латеральность и Регион — внутригрупповыми факторами, а фактор Возраст — ковариатой показал, что наблюдался значимый эффект Возраста ( $F(1,36) = 7.725$ ,  $p = 0.003$ ), Частоты ( $F(3,108) = 35.744$ ,  $p < 0.001$ ), Региона ( $F(1,36) = 80.190$ ,  $p < 0.001$ ), а также взаимодействия Возраста и Латеральности ( $F(2,72) = 3.419$ ,  $p = 0.03$ ), Частоты и Региона ( $F(3, 108) = 14.77$ ,  $p < 0.001$ ), а также Латеральности и Региона ( $F(2,72) = 15.366$ ,  $p < 0.001$ ). Результаты представлены на Рисунке 5.



**Рисунок 5.** Устойчивая волна у детей контрольной группы. А: Устойчивая волна для различных частот (по оси X — время, сек, по оси Y — амплитуда устойчивой волны, мкВ), светлыми областями показаны 95% доверительные интервалы; В: топографические карты для устойчивой волны при стимуляции с разной частотой; С: скрипичный график для амплитуды устойчивой волны при стимуляции с разной частотой (\* означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant), D: корреляция амплитуды устойчивой волны с возрастом для разных частот (коэффициент Пирсона). На рисунках А, С и D красным цветом обозначены значения при стимуляции с частотой 16 Гц, зеленым — при стимуляции с частотой 27 Гц, бирюзовым — с частотой 40 Гц, а фиолетовым — с частотой 83 Гц.

Эффект Возраста проявлялся в уменьшении амплитуды устойчивой волны на всех частотах ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.001$ , см. Рисунок 4D). Апостериорный анализ Частоты

показал, что при стимуляции с частотой 27 Гц амплитуда УВ была значимо больше ( $p < 0.001$ ), а при стимуляции с частотой 40 Гц — значимо больше, чем с частотой 27 Гц ( $p < 0.001$ ). При этом, между амплитудами при стимуляции с частотой 83 и 40 Гц значимых различий обнаружено не было. Влияние фактора Региона означало более выраженные значения устойчивой волны в фронто-центральных электродах, по сравнению с центральными ( $p < 0.001$ ).

Апостериорный анализ взаимодействия Частоты и Региона показал, что для всех частот значения устойчивой волны были более выражены в фронто-центральных электродах, но различий между стимуляцией 40 и 83 Гц не было выявлено. Взаимодействие Региона и Латеральности отражало правостороннюю для фронто-центральных (правые VS центральные:  $p < 0.001$ , правые VS левые:  $p = 0.02$ ) и более левостороннюю доминантность для центральных электродов (левые VS правые:  $p = 0.003$ , левые VS правые:  $p = 0.002$ ).

### 3.1.4. Взаимосвязь слухового стационарного ответа и устойчивой волны с различием частоты щелчков

Для того, чтобы оценить вклад изучаемых параметров в способность различать частоты щелчков, мы посчитали модель множественной регрессии отдельно для каждой частоты со значением порога различения частоты щелчков (ПРЧЩ) как зависимой переменной и возрастом, амплитудой устойчивой волны и значения фазовой когерентности как регрессорами. Мы усреднили значения по шести электродам, так как значения в каждом электроде сильно коррелируют, что может мешать адекватности регрессионной модели из-за мультиколлинеарности. Результаты представлены в Таблице 2.

**Таблица 2.** Значения регрессионной модели для порога различения частоты щелчков (ПРЧЩ) как зависимой переменной и Возраста, значений фазовой когерентности слухового стационарного ответа (ССО) и амплитуды устойчивой волны (УВ) как регрессоров. R2 значение приведено скорректированным. \*означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ .

Частота стимуляции	ПРЧЩ ~ Возраст+ССО+УВ (38 испытуемых)	Возраст	ССО	УВ
16 Гц	F(3,32)=0.94, p=0.43, R2=-0.01	p=0.14	p=0.67	p=0.68

<b>27 Гц</b>	F(3,32)=3.922, p=0.02, R2=0.2	p=0.14	p=0.007*	p=0.36
<b>40 Гц</b>	F(3,32)=1.821, p=0.16, R2=0.06	p=0.06	p=0.75	p=0.05*
<b>83 Гц</b>	F(3,32)=0.1, p=0.95, R2=-0.07	p=0.68	p=0.93	p=0.64

Модель для стимуляции с частотой 27 Гц достигла уровня значимости (F(3,32)=3.922, p=0.02, R2 скорректированный=0.2), при этом значения фазовой когерентности вносили значимый вклад в предсказание результатов порога различения частоты щелчков (p=0.007). Уравнение регрессии с нормализованными бета-коэффициентами выглядит следующим образом:

$$ПРЧЩ (27 Гц) = (-0.2)*Возраст + (-0.46)*ССО + (-0.15)*УВ$$

Для стимуляции с частотой 40 Гц модель не достигла уровня значимости, однако наблюдался значимый вклад амплитуды устойчивой волны как предиктора результатов задания на различение щелчков (p=0.05). Уравнение регрессии с нормализованными бета-коэффициентами выглядит следующим образом:

$$ПРЧЩ (40 Гц) = (-0.37)*Возраст + 0.05*ССО + 0.392*УВ$$

Чтобы уточнить эти результаты мы повторили анализ на более широкой выборке, добавив 10 испытуемых (средний возраст 9.98±3.55 лет, диапазон 5.01-16.94) для 16, 27 и 40 Гц. Мы не включили эти данные в анализ ANCOVA, потому что испытуемые не принимали участие в парадигме со стимуляцией 83 Гц, так как она была включена позже в эксперимент. Результаты представлены в Таблице 3.

**Таблица 3.** Значения регрессионной модели для порога различения частоты щелчков (ПРЧЩ) как зависимой переменной и Возраста, значений фазовой когерентности слухового стационарного ответа (ССО) и амплитуды устойчивой волны (УВ) как регрессов для расширенной выборки. R2 значение приведено скорректированным. \*означает уровень значимости при p<0.05, \*\*\* при p<0.0001.

<b>Частота стимуляции</b>	<b>ПРЧЩ ~ Возраст+ССО+УВ (48 испытуемых)</b>	<b>Возраст</b>	<b>ССО</b>	<b>УВ</b>
---------------------------	--	----------------	------------	-----------

<b>16 Гц</b>	F(3,43)=1.102, p=0.36, R2=0.01	p=0.08	p=0.95	p=0.66
<b>27 Гц</b>	F(3,43)=6.194, <b>p=0.001</b> , R2=0.27	p=0.01*	p=0.005*	p=0.36
<b>40 Гц</b>	F(3,43)=4.588, <b>p=0.007</b> , R2=0.18	p=0.002*	p=0.57	p=0.006*

В данном случае модель для 27 Гц также достигла уровня значимости (F(3,40)=5.896, p=0.002, R2 скорректированный =0.25) с значимым вкладом значений фазовой когерентности (p=0.007) и Возраста (p=0.03) как предикторов порога различения частоты щелчков. Уравнение регрессии с нормализованными бета-коэффициентами выглядит следующим образом:

$$ПРЧЦ (27 Гц) = (-0.347)*Возраст + (-0.421)*ССО + (-0.134)*УВ$$

Для 40 Гц модель достигла уровня значимости (F(3,40)=5.021, p=0.004, R2 скорректированный = 0.21) с значимым вкладом устойчивой волны (p=0.004) и Возраста (p=0.002) как предикторов. Уравнение регрессии с нормализованными бета-коэффициентами выглядит следующим образом:

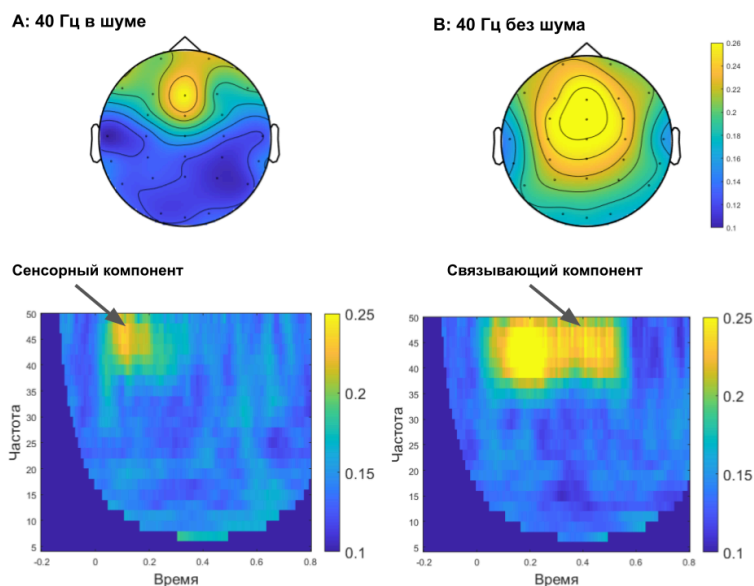
$$ПРЧЦ (40 Гц) = (-0.504)*Возраст + 0.01*ССО + 0.436*УВ$$

Так как Возраст и амплитуда устойчивой волны коррелировали, мы рассчитали коэффициент инфляции дисперсии, чтобы оценить влияние мультиколлинеарности. Ее значения для фактора Возраста были 1.32, для ССО — 1.14 и для УВ — 1.31. Так как значения были близки к 1, то влияние мультиколлинеарности низкое им может быть опущено при оценки модели.

### **3.1.5. Сенсорный и связывающий компоненты слухового стационарного ответа у детей контрольной группы**

Многофакторный дисперсионный анализ ANCOVA с внутригрупповыми факторами Шум (“40 Гц без шуме” и “40 Гц в шуме”) и Время (“0-200 мс”, “200-500 мс), а также фактором Возраста как ковариатой показал значимые эффекты факторов Шум (F(1,54)=63.565, p<0.001), Возраста (F(1,54)=7.518, p=0.008), а также взаимодействие факторов Время и Шум (F(1,54)=19.825, p<0.001). Фазовая

когерентность была выше при стимуляции 40 Гц без шума в обоих временных окнах, однако между ранним и поздним временным окном в ситуации без шума различий не было, в то время как с шумом в позднем временном окне значения были значимо ниже, чем в раннем ( $p < 0.001$ ). Результаты представлены на Рисунке 6.



**Рисунок 6.** Фазовая когерентность при стимуляции с частотой 40 Гц в шуме и без шума с топографическим распределением значений. Также на рисунке обозначены сенсорный и связывающий компоненты ССО.

Таким образом, при стимуляции в шуме повышение фазовой когерентности заметно лишь в раннем временном окне (0-200 мс). В дальнейшем анализе мы будем использовать обозначение “сенсорный компонент” применительно именно к значениям фазовой когерентности в этом временном диапазоне при стимуляции в шуме. “Связывающим компонентом” мы будем считать возникающий после 200 мс компонент, который активен лишь в ситуации стимуляции без шума (см. Рисунок 6).

Мы также дополнительно проверили различие между сенсорным и связывающим компонентами ССО и обнаружили, что значения сенсорного компонента значимо ниже ( $F(1,54)=32.091$ ,  $p < 0.001$ ).

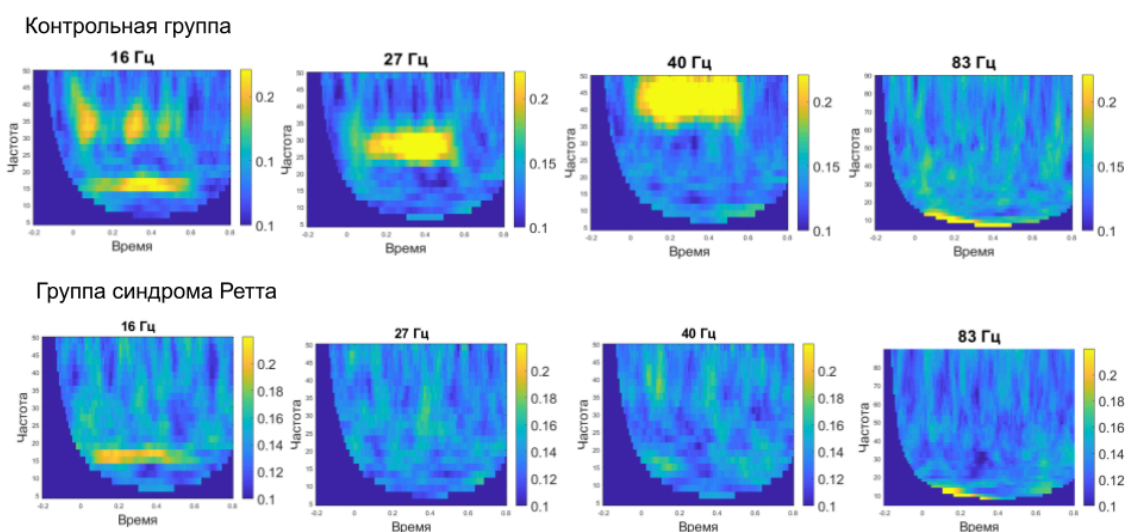


### 3.2. Временной и спектральный механизмы у детей с синдромом Ретта (нарушением гена *MECP2*)

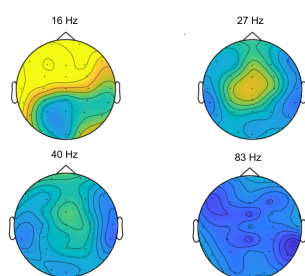
#### 3.2.1. Слуховой стационарный ответ у детей с синдромом Ретта (нарушением гена *MECP2*)

Многофакторный дисперсионный анализ ANCOVA со значениями фазовой когерентности как зависимой переменной, Частотой, Латеральностью и Регионом как внутригрупповыми факторами, Группой (“синдром Ретта” или “контрольная группа”), а также используя фактор Возраст как ковариату, показали значимое влияние факторов Группа ( $F(1,66)=13.328$ ,  $p<0.001$ ), а также взаимодействия факторов Группа и Частота ( $F(3,198)=7.199$ ,  $p<0.001$ ), и Частоты, Группы и Полушария ( $F(6,396)=3.053$ ,  $p=0.01$ ). Результаты представлены на Рисунке 7.

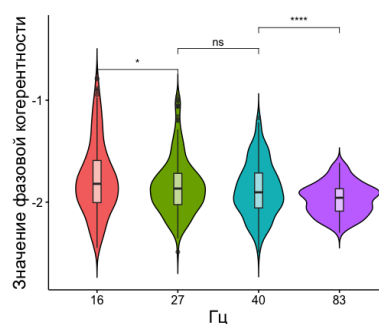
**A**



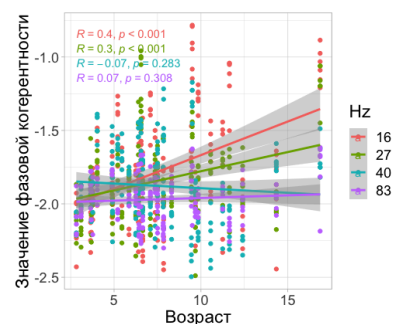
**B**



**C**

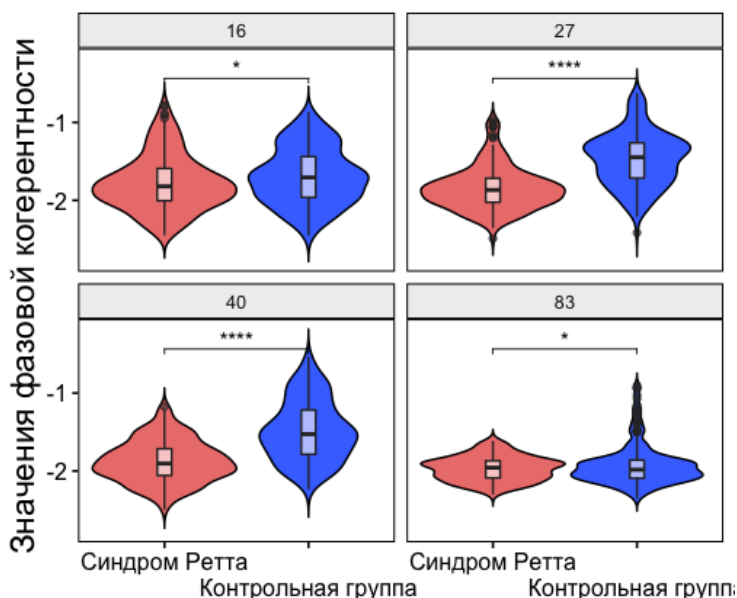


**D**



**Рисунок 7.** Слуховой стационарный ответ у детей с синдромом Ретта. А: Значения фазовой когерентности для различных частот в группе синдрома Ретта и контрольной группе (по оси X отобразено время, по оси Y — частота, более желтый цвет на шкале означает большее значение когерентности); В: топографические карты для фазовой когерентности при стимуляции с разной частотой в группе синдрома Ретта; С: скрипичный график для фазовой когерентности при стимуляции с разной частотой (\* означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). D: Корреляция фазовой когерентности с возрастом на разных частотах (приведены коэффициента Пирсона). На графиках С и D значения фазовой когерентности логарифмированы.

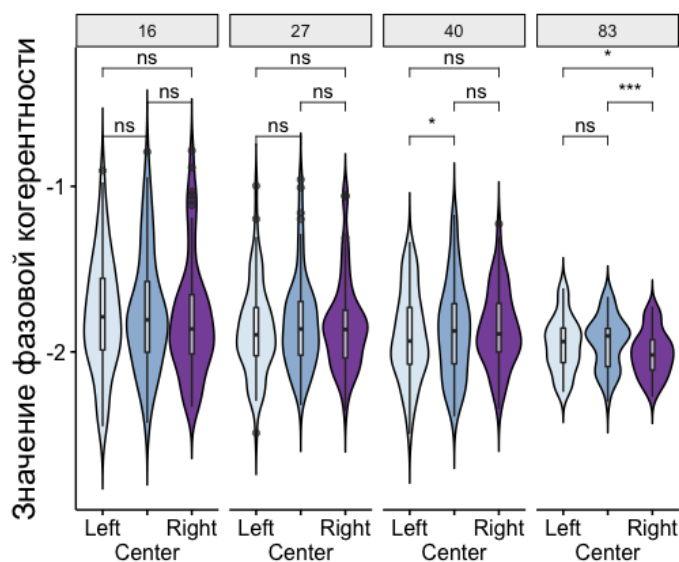
Апостериорный анализ эффекта фактора Группа показал, что значения в группе с синдромом Ретта были ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0.001$ ). Взаимодействие факторов Группа и Частота выразалось в том внутри группы детей с синдромом Ретта различия между частотами не повторяли закономерности, обнаруженные в контрольной группе: так, фазовая когерентность на 27 Гц и 40 Гц была ниже, а не выше, чем на 16 Гц (16 Гц vs 27 Гц:  $p = 0.02$ , 16 Гц vs 40 Гц:  $p = 0.002$ ). Вероятно, именно поэтому различие между группами на 27 и 40 Гц было более выражено, что позволяет говорить о том, что именно на этих частотах временной ответ наиболее нарушен у детей с синдромом Ретта (см. Рисунок 8).



**Рисунок 8.** Слуховой стационарный ответ у детей с синдромом Ретта в сравнении с контрольной группой на разных частотах. (\*означает уровень значимости при  $p < 0.05$ ,

\*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). Значения фазовой когерентности логарифмированы.

Также важным результатом является взаимодействие факторов Частота, Полушарие и Группа. Оно выражалось в том, что в группе участников с синдромом Ретта не повторились закономерности топографического распределения фазовой когерентности, обнаруженные в контрольной группе и описанные выше. Так, в группе с синдромом Ретта не наблюдалось более левостороннего распределения на нижних частотах (16 и 27 Гц). На 40 Гц фазовая когерентность более выражена в центральных электродах, чем в левых ( $p=0.04$ ), а на частоте 83 Гц выраженность в правом полушарии была меньше, чем в центральных электродах ( $p=0.003$ ) и чем в правом полушарии ( $p=0.03$ ) (см. Рисунок 9).



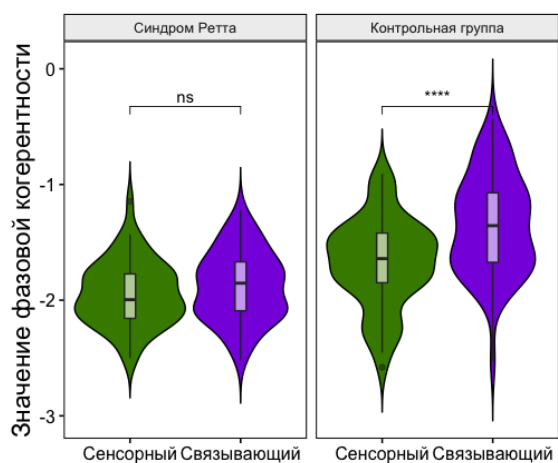
**Рисунок 9.** Межполушарная асимметрия для значений фазовой когерентности у детей с синдромом Ретта на разных частотах стимуляции (\*означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). Значения фазовой когерентности логарифмированы.

Помимо этого, мы проанализировали корреляцию фазовой когерентности с возрастом при синдроме Ретта, и обнаружили, что она увеличивается с возрастом на 16 ( $r=0.4$ ,  $p < 0.001$ ) и 27 Гц ( $r=0.3$ ,  $p < 0.001$ ), что также отличается от закономерностей, обнаруженных в контрольной группе и группе детей с РАС (см. Рисунок 8D).

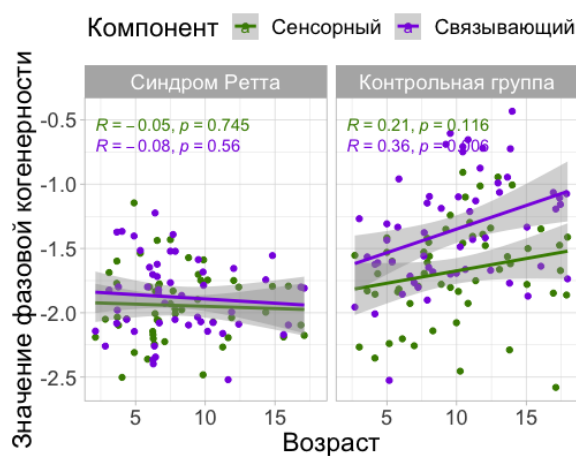
### 3.2.1. Сенсорный и связывающий компоненты слухового стационарного ответа у детей с синдромом Ретта (нарушением гена *MECP2*)

Многофакторный дисперсионный анализ ANCOVA со значениями фазовой когерентности в качестве зависимой переменной, Компонентом ССО (“сенсорный” и “связывающий”) как внутригрупповым фактором, Группой (“Синдром Ретта” или “контрольная группа”) как межгрупповым фактором, а также фактором Возрастом как ковариатой, показал значимое влияние факторов Группа ( $F(1,104)=41.586$ ,  $p<0.001$ ), а также взаимодействие факторов Группа и Компонент ( $F(1,104)=9.909$ ,  $p=0.002$ ). Взаимодействие факторов проявлялось в том, что в контрольной группе связывающий компонент был выше сенсорного ( $p<0.001$ ), в то время как в группе с синдромом Ретта этой тенденции не наблюдалось ( $p=0.3$ ). Кроме того, мы проанализировали связь выраженности данных компонентов с возрастом при синдроме Ретта, и обнаружили что увеличения с возрастом связывающего компонента, которое было обнаружено в контрольной группе, здесь не наблюдается (см. Рисунок 10).

А



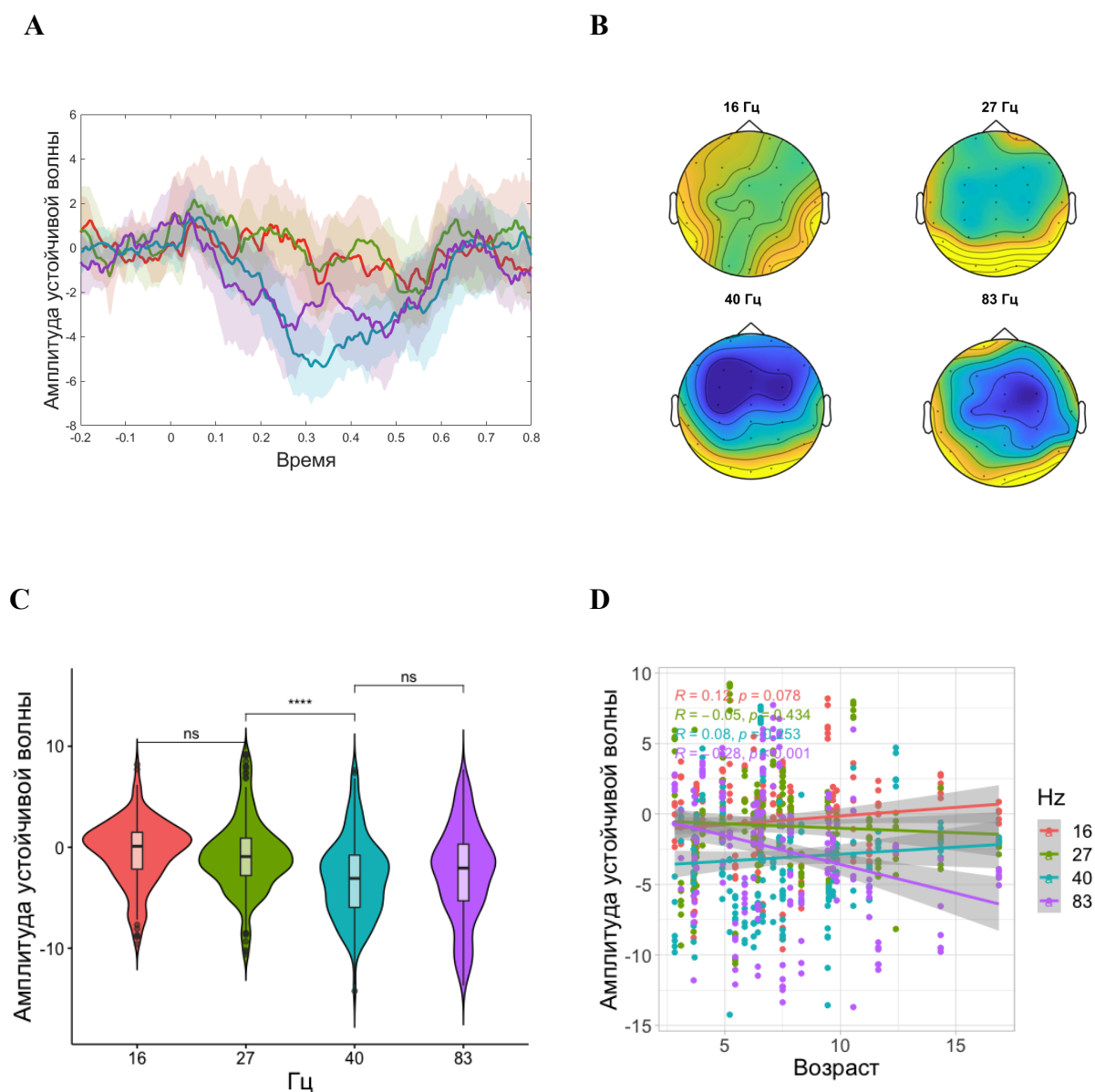
В



**Рисунок 10.** А: Сенсорный и связывающий компоненты у детей с синдромом Ретта и контрольной групп (\*означает уровень значимости при  $p<0.05$ , \*\*\* при  $p<0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). В: Изменение сенсорного и связывающего компонента слухового стационарного ответа при стимуляции 40 Гц в зависимости от возраста для контрольной группы и для группе детей с синдромом Ретта (приведены коэффициента Пирсона. Значения фазовой когерентности логарифмированы).

### 3.2.2. Устойчивая волна у детей с синдромом Ретта (нарушением гена *MCP2*)

Многофакторный дисперсионный анализ ANCOVA со значениями амплитуды устойчивой волны как зависимой переменной, Частотой, Латеральностью и Регионом как внутригрупповыми факторами, Группой (“синдром Ретта” или “контрольная группа”), а также используя фактор Возраст как ковариату, показал значимое влияние факторов Группы ( $F(1,72)=61.517, p<0.001$ ), Частоты ( $F(3,216)=4.040, p=0.008$ ), Региона ( $F(1,72)=5.327, p=0.02$ ), взаимодействия Региона и Группы ( $F(1,72)=22.867, p<0.001$ ), Группы, Частоты и Региона ( $F(3,216)=2.709, p=0.04$ ), а также Возраста, Частоты и Латеральности ( $F(6,432)=2.315, p=0.04$ ). Результаты представлены на Рисунке 11.



**Рисунок 11.** Устойчивая волна в группе детей с синдромом Ретта. А: Устойчивая волна для различных частот (по оси X отображено время, сек, по оси Y — амплитуда устойчивой волны, мкВ), светлыми областями показаны 95% доверительные интервалы; В: топографические карты для устойчивой волны при стимуляции с разной частотой; С: скрипичный график для амплитуды устойчивой волны при стимуляции с разной частотой (\* означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant), D: корреляция амплитуды устойчивой волны с возрастом для разных частот (коэффициент Пирсона). На рисунках А, С и D красным цветом обозначены значения при стимуляции с частотой 16 Гц, зеленым — при стимуляции с частотой 27 Гц, бирюзовым — с частотой 40 Гц, а фиолетовым — с частотой 83 Гц.

Апостериорный анализ показал, что значение амплитуды устойчивой волны меньше в группе детей с синдромом Ретта ( $p < 0.001$ ). Влияние фактора Частоты показал, что есть различие в амплитуде устойчивой волны между всеми частотами с постепенным возрастанием амплитуды к более высоким частотам (16 Гц vs 27 Гц:  $p < 0.001$ ; 27 Гц vs 40 Гц:  $p < 0.001$ ; 40 Гц vs 83 Гц:  $p < 0.001$ ). Отдельно в группе детей с синдромом Ретта не было отличий между 16 и 27 Гц, но 27 и 40 Гц значимо различались ( $p < 0.001$ ), также как и 40 и 83 Гц ( $p < 0.001$ ). Эффект влияния фактора Региона указывал на более выраженные значения устойчивой волны в фронто-центральных электродах, по сравнению с центральными ( $p < 0.001$ ).

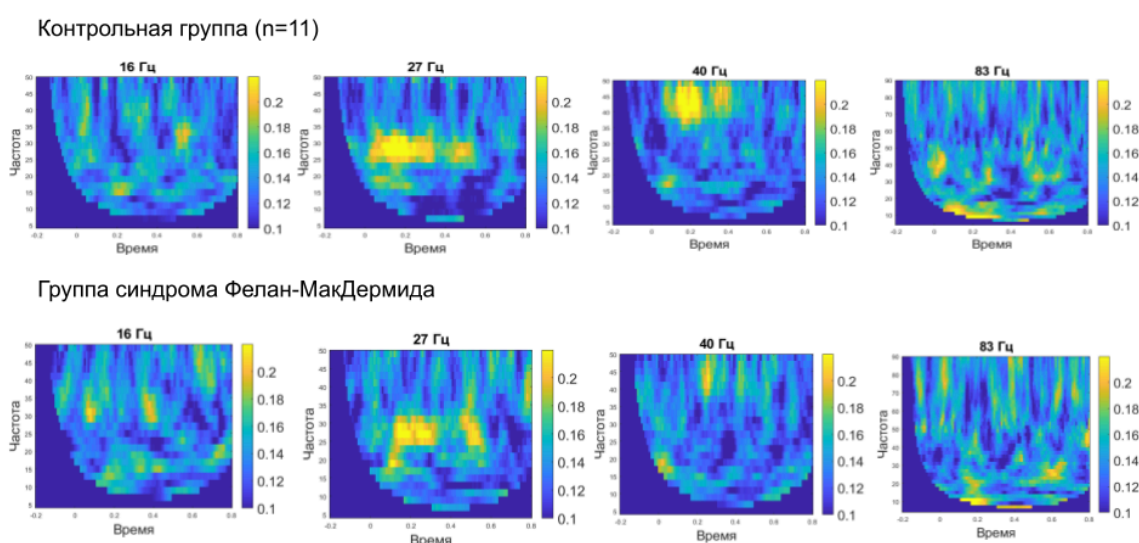
Взаимодействие факторов Группа и Регион выразилось в том, что в контрольной группе амплитуда устойчивой волны была более выражена в фронто-центральных электродах ( $p < 0.001$ ), в то время как в группе детей с синдромом Ретта эта закономерность не достигла уровня значимости ( $p = 0.27$ ). Взаимодействие факторов Группа, Частота и Регион выразилось в том, что в контрольной группе во фронто-центральных и центральных электродах различий между амплитудами при стимуляции с частотами 40 и 83 Гц не было, в то время как при синдроме Ретта во фронто-центральных и центральных электродах не было различий между 16 и 27 Гц, а также между 40 и 83.

### 3.3. Временной и спектральный механизмы у детей с синдромом Фелан-МакДермид (нарушением гена *SHANK3*)

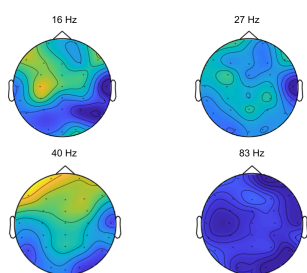
#### 3.3.1. Слуховой стационарный ответ у детей с синдромом Фелан-МакДермид (нарушением гена *SHANK3*)

Ранговый тест Вилкоксона со значениями фазовой когерентности в качестве зависимой переменной и Группой в качестве фактора для каждой из частот показал значимые различия лишь для 40 Гц ( $p=0.03$ , см. Рисунок 12D).

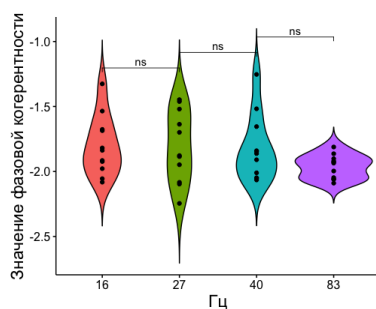
**A**



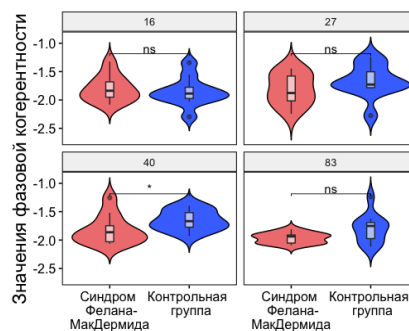
**B**



**C**



**D**



**Рисунок 12.** Слуховой стационарный ответ у детей с синдромом Фелан-МакДермид: **A:** Значения фазовой когерентности для различных частот в контрольной группе и группе Фелан-МакДермид (x — время, y — частота, более желтый цвет на шкале означает большее значение когерентности); **B:** топографические карты для фазовой когерентности при стимуляции с разной частотой для группы синдрома

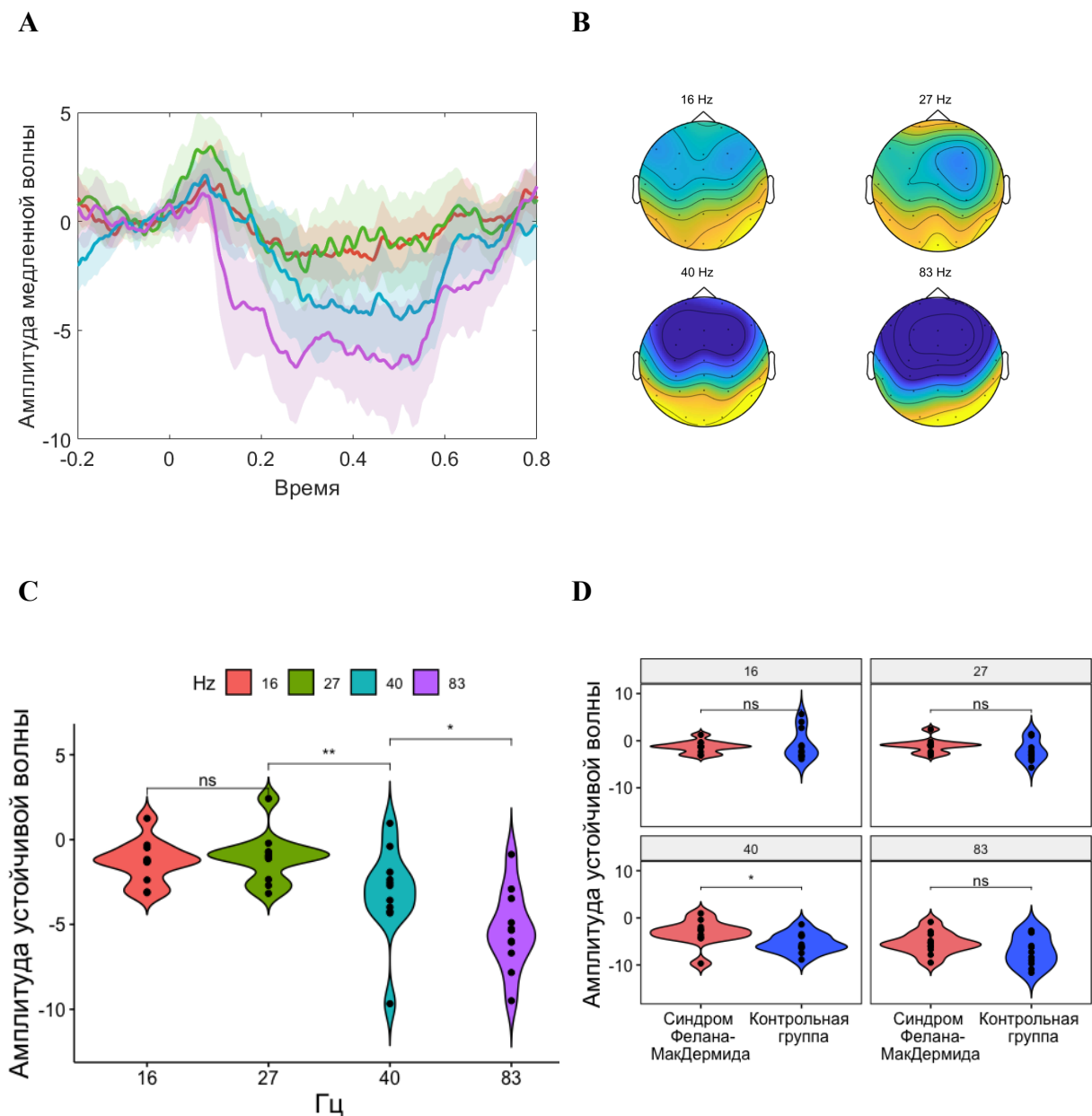
Федана-МакДермида; С: скрипичный график для фазовой когерентности при стимуляции с разной частотой D: значения фазовой когерентности в сравнении с контрольной группы для каждой из частот, (\* означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). На графиках С и D значения фазовой когерентности логарифмированы. На рисунке С красным цветом обозначены значения при стимуляции с частотой 16 Гц, зеленым — при стимуляции с частотой 27 Гц, бирюзовым — с частотой 40 Гц, а фиолетовым — с частотой 83 Гц.

Для оценки закономерности работы слухового стационарного ответа внутри группы синдрома Фелан-МакДермид мы также применили тест Краскела-Уоллиса к данным этой группы с фактором Частота и со значениями фазовой когерентности в качестве зависимой группы. Анализ не показал значимое влияние фактора в данной группе (см. Рисунок 12С), указывая на то, что развитие временного механизма обработки слуховой стимуляции при данном синдроме нарушено.

### **3.3.2. Устойчивая волна у детей с синдромом Фелан-МакДермид (нарушением гена *SHANK3*)**

Тест Вилкоксона со значениями амплитуды устойчивой волны в качестве зависимой переменной и Группой в качестве фактора для каждой из частот показал значимые различия лишь для 40 Гц ( $r=0.441$ ,  $p=0.04$ , см. Рисунок 13), для других частот различий найдено не было. Для оценки закономерности работы спектрального механизма внутри группы синдрома Фелан-МакДермид мы также применили тест Краскела-Уоллиса к данным этой группы с фактором Частота. Анализ показал значимое влияние фактора в данной группе ( $\chi^2(3)=18.852$ ,  $p < 0.001$ ). Попарный тест Вилкоксона с применением поправки на множественные сравнения Бенджамини-Хохберда не показал различие для 16 и 27 Гц, но показал значимое увеличение амплитуды для 40 Гц по сравнению с 27 Гц ( $p=0.04$ ) и для 83 по сравнению с 40 Гц ( $p=0.04$ ). Результаты представлены на Рисунке 13.





**Рисунок 13.** Устойчивая волна у детей с синдромом Фелана-МакДермида: А: Устойчивая волна для различных частот (x — время, сек, y — амплитуда устойчивой волны, мкВ), светлыми областями показаны 95% доверительные интервалы; В: топографические карты для устойчивой волны при стимуляции с разной частотой; С: скрипичный график для амплитуды устойчивой волны при стимуляции с разной частотой; D: значения фазовой когерентности в сравнении с контрольной группы для каждой из частот, (\* означает уровень значимости при  $p < 0.05$ , \*\*\* при  $p < 0.0001$ , ns — отсутствие значимых результатов (non significant). На рисунках А и С красным цветом обозначены значения при стимуляции с частотой 16 Гц, зеленым — при стимуляции с частотой 27 Гц, бирюзовым — с частотой 40 Гц, а фиолетовым — с частотой 83 Гц.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1. Временной и спектральный механизмы у детей разного возраста

В нашем исследовании в контрольной группе временной механизм, который соответствует значениям фазовой когерентности слухового стационарного ответа, был наиболее выражен на 27 и 40 Гц, а также для 40 Гц увеличивался с возрастом. В предыдущих исследованиях также было показано, что ССО наиболее выражен на 40 Гц (Picton и др., 2003) и увеличивается на этой частоте с возрастом у детей, достигая максимума в подростковом возрасте (Cho и др., 2015; Rojas и др., 2011). Спектральный же механизм, который соответствует амплитуде устойчивой волны, увеличивался на более высоких частотах стимуляции, становясь наиболее выраженным на той частоте, где последовательность щелчков с наибольшей вероятностью ощущается как протяженный тон (83 Гц). Это также соответствует предыдущим исследованиям, проводившимися до этого с участием взрослых испытуемых (Gutschalk и др., 2004; Keseli и др., 2015). Подобный эффект с участием детей разного возраста мы показали впервые. Кроме того, в нашем исследовании было показано, что устойчивая волна становится менее выражена в более старшем возрасте, что также наблюдалось в предыдущем исследовании (Arutiunian и др., 2022).

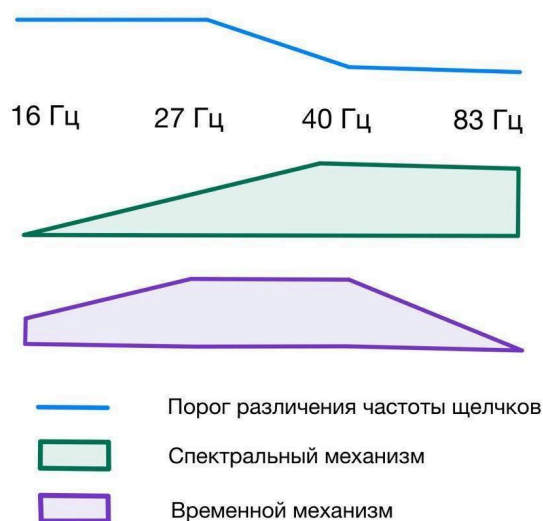
#### 4.1.1. Роль слухового стационарного ответа и устойчивой волны в различении частоты щелчков

Анализируя поведенческие результаты задания на различение частоты щелчков, мы показали резкое снижение порога при стимуляции с частотой 27 Гц и с частотой 40 Гц. В предыдущих исследованиях также был показан этот переход, который происходит приблизительно между 30-40 Гц (Krumbholz и др., 2000; Phillips и др., 2012). Можно предположить, что различение частоты поддерживается разными механизмами: временным на низких частотах (до ~30 Гц) и спектральным на высоких (выше ~30 Гц).

Изменения с периодичностью 16-83 Гц связаны с различными фонетическими и лингвистическими характеристиками сложных звуков и речи. Стюарт Розен предположил, что изменения с более низкой частотой — 5-50 Гц — связаны с сегментированием слогов и детектированием коротких пауз внутри речевого потока. Помимо этого, изменения в пределах 20-50 Гц были связаны с изменением времени

начала озвончения (voice onset time), что связывают с различием взрывных согласных (“д”/“т”, “б”/“п”) (Sharma & Dorman, 1999; Steinschneider и др., 1999; Eggermont, 2015). В исследовании с интракраниальной записью электрической активности мозга в извилине Гешля было показано, что при стимуляции слогами с изменением начала озвончения в пределах 12-25 Гц наблюдались трехчастные вызванные потенциалы, синхронизированные с началом звучания стимула, в то время как при увеличении начала озвончения до 50 Гц этих потенциалов не наблюдалось (Steinschneider и др., 1999). Вероятно, изменения на этой частоте воспринимаются с помощью других мозговых механизмов. Изменения на более высоких частотах — 50-500 Гц — связаны с восприятием тона (pitch perception), что на уровне восприятия речи может быть передано как различие интонации (Rosen, 1992).

В нашем исследовании слуховой стационарный ответ, то есть именно показатель временной обработки сигнала, являлся предиктором успешного выполнения задания на различение частоты щелчков в районе 27 Гц, но не на более высоких частотах. Marchesotti с соавторами (2020) провели исследование эффекта транскраниальной электрической стимуляции переменным током с частотой 30 Гц на различение фонем у взрослых с дислексией (нарушении навыков чтения). Именно при стимуляции с этой частотой, изначально нарушенные навыки различения фонем и чтения улучшились. Это также может подтверждать важность осцилляций в диапазоне около 30 Гц на различение фонем. Устойчивая волна (УВ), в свою очередь, является предиктором различения при стимуляции в диапазоне около 40 Гц, таким образом, что испытуемые, у которых амплитуда устойчивой волны была более выражена, лучше справляются с заданием. Интересно также, что именно при переходе от 27 Гц к 40 Гц порог различения частоты щелчков становится резко ниже (см. Рисунок 14). Это может означать, что именно в этом диапазоне стимул начинает восприниматься как имеющий тон, и для его различения подключается спектральный механизм.



**Рисунок 14.** Схематичное изображение активности временного и спектрального механизмов на разных частотах, а также их соотношение с выполнением задания на различение частоты щелчков.

Стоит также отметить, что в нашем исследовании ССО не являлся предиктором различения частоты щелчков в диапазоне около 16 Гц, а устойчивая волна не была вовлечена в этот процесс на 83 Гц. Электрокортиграфические исследования показали, что ответ мозга на стимуляцию с частотой 16 Гц имеет признаки как отдельных ответов на каждый щелчок, так и вызванного ответа на длительный стимул (например, комплекс вызванных потенциалов на начало стимула и офф-ответ), делая эту частоту переходной между восприятием щелчков как единичных событий к слуховому стационарному ответу (Brugge и др., 2009; Nourski & Brugge, 2011). Помимо этого, исследования показали, что временная обработка на частоте 8-16 Гц и 32-64 Гц поддерживается разными мозговыми механизмами. В исследовании с регистрацией глубинных потенциалов локального поля в ответ на амплитудно-модулируемый сигнал с разной частотой (4-128 Гц) было выявлено, что характеристики активации и распространения сигнала позволяют выделить как минимум 4 системы, обрабатывающих ритмическую стимуляцию разной частоты: с частотой 4 Гц, с частотами 8-16 Гц, с частотами 32-64 Гц и с частотой 128 Гц (Gourévitch и др., 2008). В нашем исследовании фазовая когерентность на 16 Гц была ниже, чем на 27 Гц, что может означать, что механизм временного ответа не полностью задействован при обработке стимулов на этой частоте и поэтому не участвует в различении частоты

щелчков, в отличие от 27 Гц. Прояснение механизмов обработки ритмических звуков на этой частоте требует дальнейших исследований. Если говорить о том, почему устойчивая волна не являлась предиктором выполнения задания в диапазоне около 83 Гц, можно предположить, что в этом частотном диапазоне стимул воспринимается как тон большинством испытуемых и у большинства испытуемых уже задействован спектральный механизм.

#### **4.1.2. Межполушарная асимметрия временного и спектрального механизмов**

В нашем исследовании мы показали, что при стимуляции с частотами 40 и 83 Гц ССО наиболее выражен в центральных отведениях, в то время как при стимуляции на нижних частотах (16 и 27 Гц) ССО этой закономерности не наблюдается, при этом устойчивая волна, напротив, имела более правостороннюю асимметрию, независимо от частоты стимуляции.

Согласно гипотезе асимметричной обработки частоты ('asymmetric sample in time' hypothesis), предложенной Дэвидом Поппелем, временные характеристики, которые меняются в пределах 25-40 мс обрабатываются в левом полушарии (Роерпел, 2003). Действительно, эмпирические исследования показали преобладание левосторонней эндогенной активности мозга на этих частотах во время слухового восприятия (как тонов, так и слогов) (Giroud и др., 2020; Morillon и др., 2012), а также во время спокойного бодрствования (Giraud и др., 2007). Это может указывать на то, что левое полушарие «настроено» на обработку изменений на низких частотах. Кроме того, исследования с помощью ВП и позитронно-эмиссионной томографии показали, что временные изменения в стимуле вызывают более высокую активацию в левой слуховой коре, тогда как спектральные изменения обрабатываются в правой слуховой коре (Okamoto и др., 2009; Zatorre & Belin, 2001).

Результаты исследования межполушарной асимметрии в выраженности ССО, однако, противоречивы. Предыдущие работы показали симметричное распределение для ответов при стимуляции с частотой 40 Гц (Farahani и др., 2021; Tsuchimoto и др., 2011), что согласуется с нашими данными, но правостороннюю асимметрию для низких частот (до 30 Гц) (Oda и др., 2012), что противоречит нашим результатам. Данные анализа источников показали, что на частотах выше 40 Гц источники представлены больше в правом полушарии (Arutiunian и др., 2022; Edgar и др., 2016;

Keceli и др., 2015; Matsubara и др., 2018; Poulsen и др., 2009; Ross и др., 2005; Tada и др., 2016; Vanvooren и др., 2014).

Другое предположение теории Поппеля заключается в том, что правое полушарие преимущественно работает с информацией с более длинными окнами интеграции, например 150–250 мс (Poeppel, 2003), что соответствует частоте изменений слогов (Peelle & Davis, 2012). Как уже говорилось, амплитуда УВ становится более выраженной с увеличением частоты ритмического сигнала, однако другое наблюдение показало, что этот тип ответа также связан детекцией изменения паттернов временной структуры внутри непрерывного звука, например, в случае когда имеется несколько меняющихся отрезков с разной частотой и/или шумом (Gutschalk и др., 2004; Krumbholz и др., 2003; Lütkenhöner и др., 2011). Подкрепляет это наблюдение тот факт, что область, которая считается источником устойчивой волны, была связана с обнаружением границ слуховых объектов в фМРТ-исследовании (Dheerendra и др., 2021).

В наших данных УВ была более выражена в правом полушарии для фронто-центральных электродов и в левом — для центральных электродов, при том во фронто-центральных электродах ее выраженность была выше, чем в центральных. В предыдущих исследованиях наблюдалась правосторонняя специализация устойчивой волны на всех частотах (Keceli и др., 2015; Stroganova и др., 2020). Специализация правого полушария на интеграции информации в более широком окне (150-250 мс), а также чувствительность устойчивой волны к частотным изменениям внутри протяженного сложного стимула может указывать на роль этого ответа в восприятии фона. Задание по различению частоты щелчков, которое было использовано в нашем исследовании, не позволяет оценить эту функцию устойчивой волны, поэтому здесь также требуется дальнейшее изучение вопроса. Тем не менее, связь этого ответа с восприятием тона и его правосторонняя асимметрия могут позволить нам предположить его участие в восприятии протяженных тональных “участков” внутри сложного стимула.

#### **4.1.3. Сенсорный и связывающий компоненты слухового стационарного ответа у детей**

Во многих исследованиях ССО особая роль уделяется частоте в 40 Гц, так как именно в этом диапазоне ответ является наиболее выраженным, особенно у взрослых

(Picton и др., 2003), а также известен его вероятный механизм генерации — активность NMDA-рецепторов на парвальбуминовых интернейронах (Cardin и др., 2009; Metzner и др., 2019). В нашем исследовании 40-Гц ССО не играл роли в различении щелчков, однако его роль в слуховом восприятии исследуется активно.

Преыдушие исследования показали, что в основе слухового стационарного ответа на частоте 40 Гц лежат несколько механизмов, различающихся по функциям и механизму генерации (Gutschalk и др., 1999; Herdman и др., 2002), более ранний и подключающийся более поздно. Росс и Фуджиока (2016) показали, что первичный компонент, который они называли сенсорным, сохраняется при стимуляции щелчками в шуме, в то время как более поздний компонент, который они называли связывающим компонентом, виден лишь при стимуляции без шума. В этой работе авторы также показали, что связывающий компонент связан с восприятием речи в шуме у взрослых.

В нашей работе мы показали, что у детей также можно выделить эти два компонента и что они следуют тем же тенденциям, что и в вышеописанной работе (Ross & Fujioka, 2016), а именно: при стимуляции 40 Гц в шуме появляется лишь ранний компонент и около 200 мс после начала стимуляции он снижает амплитуду, в то время как при стимуляции без шума ССО остается выражен до окончания стимуляции. Кроме того, в нашей работе было показано, что с возрастом увеличивается лишь связывающий компонент слухового стационарного ответа, но не сенсорный. Так как ранее была показана вовлеченность связывающего компонента в распознавание речи в шуме (Ross & Fujioka, 2016), можно предположить, что с улучшением языковых навыков у детей он становится также более выраженным.

Связывающий компонент, в отличие от сенсорного, может играть роль в “связки во времени” (temporal binding) отдельных элементов воспринимаемого объекта. Согласно гипотезе Сингера и Грея именно гамма-ритм участвует в этом процессе (Singer & Gray, 1995), и благодаря исследованиям в зрительной модальности этому находятся экспериментальные подтверждения. Так, в одной работе было показано увеличение активности в диапазоне около 40 Гц при восприятии реальной фигуры треугольника и ее иллюзорного аналога (иллюзия треугольника Канижа) (Tallon-Baudry и др., 1996). При этом было зафиксировано два компонента: первый, длящийся до 100 мс и синхронизированный по фазе с появлением стимула, и второй, возникающий около 200 мс, не синхронизированный по фазе со стимулом и имеющий более широкий

частотный диапазон (30-40 Гц). Интересно, что второй компонент был более выражен при предъявлении иллюзорного треугольника. Это исследование позволяет предположить, что вызванный 40-Гц гамма ответ в разных модальностях действительно связан с интеграцией отдельных частей объекта в комплексный образ. В рамках нашего исследования это может указывать, что компонент, появляющийся после 200 мс при стимуляции без шума, выполняет роль эту связывающую роль в слуховом восприятии.

## **4.2. Изменения временного и спектрального механизмов у детей с нарушением генов *MECP2* и *SHANK3***

### **4.2.1. Изменения слухового стационарного ответа при нарушении генов *MECP2* и *SHANK3***

Помимо исследования вовлеченности временного и спектрального механизмов в обработку слуховых ритмических стимулов, мы также изучили эти механизмы у детей с генетическими синдромами, ассоциированным с аутизмом.

В нашем исследовании у детей с синдромом Ретта и синдромом Фелан-МакДермид наблюдались атипичные развитие и закономерности работы слухового стационарного ответа. Так, в контрольной группе в нашем исследовании и по данным литературы ССО особенно выражен в районе 40 Гц, в то время как в группе детей с синдромом Ретта, напротив, данный показатель на 27 и 40 Гц был ниже, чем на 16 Гц. Кроме того, на 16 Гц ответ хоть и был менее выражен, чем в контрольной группе, но отличался не так сильно, как на 27 и 40 Гц. Таким образом, мы можем говорить, что при синдроме Ретта слуховой стационарный ответ нарушен специфично на 27 и 40 Гц. Главной закономерностью, которую мы обнаружили при изучении слухового стационарного ответа у детей с синдромом Фелан-МакДермид, было также его селективное снижение на частоте 40 Гц. Таким образом, можно говорить о снижении временного ответа в районе 40 Гц у этих двух генетических синдромов.

Предполагается, что слуховой стационарный ответ на 40 Гц генерируется активностью быстроспайкующих парвальбуминовых интернейронов (Cardin и др., 2009; Metzner и др., 2019; Sivaraо и др., 2013). В исследованиях на животных моделях синдрома Ретта было также показано нарушение этих нейронов, причем мутация в гене



*Mesp2* в возбуждающих нейронах ведет к появлению судорог, в то время как нарушение его работы в ГАМКэргических интернейронах воспроизводит почти целиком фенотип заболевания, включая нарушение моторных и сенсорных функций, а также социального взаимодействия (Chao и др., 2010). Интересно, что удаление гена отдельно в парвальбуминовых или соматостатиновых интернейронах приводит к разным фенотипам: при нарушении работы парвальбуминовых нейронах наблюдается моторный, сенсорный и социальный дефицит, в то время как при нарушении соматостатиновых интернейронов наблюдаются эпилептические приступы и стереотипные движения (Ito-Ishida и др., 2015). Это указывает на критическую роль нарушения работы парвальбуминовых интернейронов в развитии симптомов заболевания. И так как активность данного типа нейронов связана с генерацией ССО, его нарушение на частоте, близкой к частоте работы парвальбуминовых интернейронов (т.е., в диапазоне около 40 Гц), при синдроме Ретта также может быть связано с нарушением работы этой системы.

При синдроме Фелан-МакДермид снижение ССО на 40 Гц также может быть связано с нарушением парвальбуминовой системы. В ряде исследований было показано, что нарушение гена *Shank3* приводит к снижению экспрессии парвальбумина (Filice и др., 2016), а также уменьшению размера и количества парвальбуминовых интернейронов (Gogolla и др., 2014).

В работе Gogolla и др. (2014) было также показано, что за повреждением парвальбуминовой системы при нарушении работы *SHANK3* и *MECP2* могут лежать разные механизмы. Так, у нокаутных по *Shank3* мышей наблюдалось изменение баланса возбуждения-торможения в сторону возбуждения, в то время как при повреждении гена *Mesp2* — в сторону торможения. Авторы приходят к выводу, что нормальное функционирование парвальбуминовых интернейронов важно для поддержания этого баланса. Еще одним различием между эффектами, вызванными нарушением этих двух генов является то, что для нокаутных по *Mesp2* гену мышей характерно ускоренное взросление и усложнение связей парвальбуминовых интернейронов (Krishnan и др., 2015; Patrizi и др., 2020). Эти изменения были связаны с преждевременными началом и завершением критического периода в развитии зрительной коры (Krishnan и др., 2015). Это может быть ассоциировано с характерным для данного заболевания регрессом в моторных и речевых навыках, наступающих после периода нормального развития. В нашей работе особенностью возрастного

развития ССО у детей с синдромом Ретта было увеличение его выраженности на частотах 16 и 27 Гц, но не на 40 Гц, в то время как в группах РАС и контрольной группе увеличение с возрастом наблюдалось именно на 40 Гц. Мы можем предположить, что такая особенность развития слухового стационарного ответа также связана с нарушением траектории развития системы парвальбуминовых интернейронов при данном заболевании.

Влияние нарушения работы гена *Mesp2* на баланс возбуждения/торможения изучали также на срезах области СА3 гиппокампа у мышей (Calfa и др., 2015). В работе было показано, что амплитуда и частота возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) в парвальбуминовых интернейронах была снижена, то есть они отвечали с меньшей частотой. Это может соотноситься с тем, что мы показали не такое выраженное нарушение слухового стационарного ответа у детей с синдромом Ретта на самой нижней частоте (16 Гц). Кроме того, ССО на 16 и 27 Гц увеличивался с возрастом. Вероятно, из-за нарушения способности парвальбуминовых интернейронов отвечать с высокой частотой снижается временное разрешение слуховой системы. Помимо этого, более низкие частоты могут выполнять роль связующего механизма отдельных элементов воспринимаемого объекта, которую в контрольной группе выполняет 40 Гц-ритм, и именно поэтому выраженность фазовой когерентности на этих частотах возрастает с возрастом, повторяя закономерности, характерные в норме для 40 Гц.

Другим аспектом, который может быть нарушен из-за снижения активности парвальбуминовых нейронов — нарушение временной точности ответа пирамидных клеток, что было обнаружено при нарушении работы гена *SHANK3* (Filice и др., 2020). В работе Engineer с соавторами было показано, что у мышей с поврежденным геном *Shank3* была снижена скорость “срабатывания” нейрона (firing rate) при быстром предъявлении различных стимулов (Engineer и др., 2018).

Выше уже обсуждалась роль ритма в диапазоне 40 Гц как механизма “связки элементов во времени” (temporal binding). Было показано, что при нарушении и *Shank3*, и *Mesp2* фиксируется снижение мультисенсорной интеграции в островковой зоне (Gogolla и др., 2014). Эти данные позволяют предположить, что нарушение работы парвальбуминовой системы, которая наблюдается при синдроме Ретта и синдроме Фелан-МакДермид, затрудняет формирование образов сложных объектов, что в

слуховой модальности может быть критично для развития речи. Чтобы подтвердить эту гипотезу, нужны дополнительные исследования, однако намеченная связь между конкретными молекулярными изменениями и феноменами нарушения восприятия может играть роль и в нарушении речи при некоторых случаях РАС.

Выявленная связь нарушения ССО при синдромах, ассоциированных с нарушением парвальбуминовых интернейронов, может также объяснять нарушения данного ответа у детей с идиопатическим аутизмом. (De Stefano и др., 2019; Roberts и др., 2021; Wilson и др., 2007). Согласно одной из гипотез этиологии аутизма именно нарушение в этой системе приводит к возникновению РАС (Filice и др., 2020). Экспериментальные данные также подтверждают это предположение. Постмортальные исследования показали, что количество парвальбуминовых интернейронов при РАС снижено (Ariza и др., 2018; Hashemi и др., 2017), а при повреждении данной системы у мышей, животные воспроизводят основные симптомы аутизма, такие как нарушенное социальное взаимодействие, а также повторяющиеся и стереотипные модели поведения (Wöhr и др., 2015). Вероятно, нарушение этой системы может лежать в основе одного из путей появления аутизма, и снижение ССО в диапазоне около 40 Гц может указывать именно на эту этиологию.

#### **4.2.2. Изменение устойчивой волны при нарушении генов *MECP2* и *SHANK3***

Слуховой стационарный ответ исследуется довольно активно, и накопленные в литературе данные позволяют предположить возможные причины нарушения механизмов, ответственных за генерацию этого ответа при генетических синдромах и связать его с конкретными молекулярными изменениями. Устойчивая волна же изучена намного меньше, кроме того в контексте нарушений развития данные о ее изменении есть лишь в группе детей с РАС, у которых наблюдается ее снижение (Arutiunian и др., 2023; Stroganova и др., 2020). В этих работах, однако, стимуляция осуществлялась только на одной частоте — 40 Гц. В нашей работе мы впервые изучили особенности данного ответа при синдроме Ретта и синдроме Фелан-МакДермид и показали, что несмотря на увеличение УВ с частотой стимуляции, выраженность ответа оказывается сниженной. Также мы изучили зависимость амплитуды устойчивой волны от частоты стимуляции при этих синдромах.

Устойчивая волна при синдроме Ретта, также, как и в контрольной группе, становилась более выраженной на высоких частотах (40 и 83 Гц) по сравнению с более

низкими (16 и 27 Гц). При этом, в отличие от типично развивающихся детей, увеличения амплитуды между условиями со стимуляцией с частотой 16 и с частотой 27 Гц не наблюдалось. Амплитуда была снижена на всех частотах по сравнению с контрольной группой, что говорит о том, что спектральный механизм различения тона в ритмических стимулах может быть нарушен при этом синдроме. Методологически сложно оценить на поведенческом уровне, действительно ли у пациентов с синдромом Ретта нарушено восприятие тона. Однако косвенным свидетельством этого может служить ухудшение просодических характеристик вокализации у детей с этим заболеванием (Pokorny и др., 2018). Помимо этого, было показано, что у детей с синдромом Ретта нарушена негативность рассогласования (mismatch negativity), компонент ВП, связанный с детекцией редких стимулов (тонов с частотой 1000 Гц) в последовательности более часто встречающихся (тонов с частотой 500 Гц) (Foxe и др., 2016). В другом исследовании было также показано снижение компонента P2 при предъявлении тонов и фонем (Sysoeva, Molholm, и др., 2020b), который связывают с консолидацией слуховой памяти (Tremblay и др., 2014), при этом ранний компонент вызванных потенциалов P1 оставался сохранным. Наши результаты позволяют дополнить картину нарушения восприятия тона при синдроме Ретта снижением амплитуды устойчивой волны.

Важной особенностью данного ответа при синдроме Ретта является увеличение его амплитуды с возрастом на частоте 83 Гц, то есть тогда, когда последовательность щелчков приобретает отчетливо слышимый тон. Увеличение амплитуды устойчивой волны с возрастом наблюдается также в группе детей с РАС, что может также указывать на схожие закономерности развития слуховой системы синдрома Ретта и РАС.

При синдроме Фелан-МакДермид снижение выраженности устойчивой волны наблюдалось лишь на частоте 40 Гц, а закономерность увеличения амплитуды с частотой была сохранена. Предыдущие исследования показали сохраненные компоненты вызванных потенциалов в ответ на предъявление тона (E. L. Isenstein и др., 2022), а сохранение тенденции к увеличению амплитуды на более высоких частотах может указывать на сохранность и этого аспекта слухового восприятия при синдроме Фелан-МакДермид. Изменение данного ответа на частоте 40 Гц может говорить о нарушении восприятия тона лишь в переходных частотах, тогда, когда стимул ощущается как “трепетание”.

### **4.3. Исследование особенностей слухового восприятия при генетических синдромах как способ преодоления гетерогенности аутизма**

В данной работе мы показали возможность изучения синдромальных форм аутизма для выделения конкретных физиологических путей, которые могут быть связаны с появлением аутизма, а также их связь с поведенческими параметрами. Такой подход может не просто помочь пролить свет на этиологию аутизма и предложить новые терапевтические мишени, но также и сделать вклад в решение фундаментального вопроса о связи генов, мозга и поведения. Помимо этого, он предоставляет возможность выделить эндофенотип, характерный для конкретных генетических нарушений, что поможет связать генетические нарушения и фенотипические проявления болезни или какого-либо состояния (Gottesman & Gould, 2003; Walters & Owen, 2007). Эндофенотип может выступать объективным маркером изменений вследствие той или иной терапии, а также выступать критерием для разделения большой гетерогенной группы РАС на подгруппы с известным физиологическим механизмом, лежащим в основе появления симптоматики.

В качестве одного из эндофенотипов, участвующих в процессе слухового восприятия и являющимся показателем временной обработки ритмической информации может быть слуховой стационарный ответ. В диапазоне около 40 Гц ССО оказался нарушен при синдромах, ассоциированных с нарушением работы парвальбуминовых интернейронов, а также может быть нарушен в некоторых случаях идиопатического аутизма. Помимо РАС, данный ответ нарушен и при других заболеваниях, при которых нарушена работа этой системы, например при шизофрении (Onitsuka и др., 2013; Thuné и др., 2016) и синдроме делеции 22q11.2 (Larsen и др., 2018; Mancini и др., 2022). Таким образом, мы предполагаем, что снижение выраженности ССО связано именно с нарушением парвальбуминовых интернейронов, но не с каким-то конкретным заболеванием. Изучение ССО у разных подгрупп идиопатического аутизма и других генетических синдромов позволит пролить свет на связь нарушения этого ответа с дефицитом слухового восприятия и его роль в нарушениях развития речи, что является критичным для понимания особенностей нарушений развития.

Описанные нами синдромы и физиологические показатели являются не единственными объектами исследования в рамках данного подхода по преодолению гетерогенности аутизма (Neklyudova и др., 2022). Так, другим примером такого подхода может являться синдром хрупкой X-хромосомы, также ассоциированным с РАС (Richards и др., 2015). Данный синдром связан с нарушением гена *FMRI* (Huber и др., 2002), что приводит к нарушению работы ГАМК-рецепторов, что, в свою очередь, смещает баланс возбуждения\торможения в сторону возбуждения (D’Hulst и др., 2006). Повышенная возбудимость видна как на поведенческом уровне у пациентов (Heald и др., 2020; Rais и др., 2018), так и на уровне вызванных потенциалов, выражающая в увеличенной амплитуде ВП на предъявление слухового стимула и сниженном привыкании при повторном предъявлении (Knoth и др., 2014; Rojas и др., 2011; Van der Molen и др., 2012). Слуховой стационарный ответ исследовался на мышинной модели данного заболевания и оказывался снижен (Kozono и др., 2019; Lovelace и др., 2020), что также может быть вызвано нарушением работы парвальбуминовых интернейронов, которые встречаются при этом синдроме (Patel и др., 2013; Selby и др., 2007). При этом, сочетание гиперчувствительности и увеличенных амплитуд компонентов вызванных потенциалов, которое характерно для синдрома хрупкой X-хромосомы и не характерно для синдромов, изучаемых в нашей работе, указывает на различие нарушений в этих синдромах.

Также помимо изучения других синдромов, важно развивать исследования других параметров, которые могли бы быть потенциально полезными биомаркерами нарушений развития. Они также могли помочь связать уровни молекулярно-генетических изменений и поведенческих нарушений. Один из параметров, который мог бы быть информативным при исследовании отдельных подгрупп РАС — наклон непериодической компоненты ЭЭГ, который также связывают с балансом возбуждения\торможения в нервной системе (Voytek и др., 2015). При синдроме хрупкой X-хромосомы, ассоциированным с гиперчувствительностью, этот наклон был более пологим, что отражает увеличение высоких частот и нейронного шума (Wilkinson & Nelson, 2021), в то время как при синдроме Ретта наклон, напротив, был увеличен (Roche и др., 2019). Это также указывает на различие исследованного нами механизма и того, что был предложен по результатам изучения синдрома хрупкой X-хромосомы. Мы считаем, что сравнительное изучение различных генетических

синдромов, ассоциированных с РАС позволит выделить отдельные пути, приводящие к симптомам нарушения развития.

Выделение подобных путей от нарушенных генов к особенностям мозговой активности и их связью с поведенческим дефицитом для выделения подгрупп из общей группы гетерогенного заболевания укладывается в концепцию разработки нового подхода к диагностике, основанного на исследованиях (Research domain criteria, RDoC) (Nakak-Zargar и др., 2022; Ibrahim & Sukhodolsky, 2018; Insel & Wang, 2010). В отличие от традиционного метода диагностики, основанного на поведенческих симптомах, RDoC позволяет рассмотреть патологию, основанную на нарушении мозговых цепей с использованием как генетических, так и нейробиологических методов, что особенно важно при диагностике и лечении таких сложных состояний как нарушения развития.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе мы показали, что в анализе ритмических слуховых стимулов участвуют как минимум два механизма — временной и спектральный. Первый наиболее активен на частоте 27 и 40 Гц, а на частоте 27 Гц вовлечен в различении частоты щелчков. Второй же увеличивается с повышением частоты стимуляции, а на частоте 40 Гц участвует в различении частоты щелчков. При этом, именно при переходе от различения щелчков при 27 Гц к 40 Гц различать две последовательности щелчков становится проще. При подключении спектрального ответа ритмический стимул приобретает тон, и за счет этого восприятие становится более нюансированным.

Мы также изучили закономерности работы данных ответов при двух генетических синдромах, ассоциированных с аутизмом — синдроме Ретта и синдроме Фелан-МакДермид. При синдроме Ретта и синдроме Фелан-МакДермид было обнаружено избирательное нарушение слухового стационарного ответа в диапазоне около 40 Гц. Это может быть связано с тем, что при данных синдромах нарушена система парвальбуминовых интернейронов, которые вовлечены в генерацию ответа на данной частоте. Мы предполагаем, что данный показатель может стать параметром для выделения подгруппы РАС, причиной появления которого является нарушение системы парвальбуминовых интернейронов.

Также, мы впервые исследовали закономерности устойчивой волны при синдроме Ретта и синдроме Фелан-МакДермид. Наши результаты показали снижение амплитуды этого ответа при синдроме Ретта на всех частотах, но при этом сохранение закономерности увеличения амплитуды с частотой. Интересно, что на самой высокой частоте, 83 Гц, там, где последовательность щелчков слышалась как протяженный стимул с тоном, амплитуда ответа с возрастом увеличивалась. При синдроме Фелан-МакДермид устойчивая волна отличалась от контрольной группы лишь при стимуляции с частотой 40 Гц, и закономерность увеличения амплитуды на высоких частотах также сохранялась.



## ВЫВОДЫ

1. У детей с типичным развитием в анализе ритмических слуховых стимулов участвуют как минимум два механизма. Первый из них, временной механизм, на ЭЭГ отражается в параметрах слухового стационарного ответа, который связан с различением частоты щелчков при стимуляции в диапазоне около 27 Гц. Второй — спектральный механизм — ассоциирован с устойчивой волной, и связан с различением щелчков в диапазоне около 40 Гц, где наблюдается более тонкое различение ритмических звуков.
2. Значения фазовой когерентности слухового стационарного ответа наиболее сильно снижены в диапазоне около 27-40 Гц при нарушении гена *MECP2* и 40 Гц при нарушении гена *SHANK3*, что может быть связано с нарушением работы парвальбуминовых интернейронов, наблюдающимся при данных заболеваниях.
3. Амплитуда устойчивой волны снижена при нарушении гена *MECP2* на всех частотах, а при нарушении гена *SHANK3* снижена при стимуляции с частотой 40 Гц, при этом наблюдается увеличение амплитуды на более высоких частотах.
4. Изучение генетических синдромов, ассоциированных с аутизмом и нарушением речи, может позволить выделить нейрофизиологические пути и соответствующие им электроэнцефалографические биомаркеры, лежащие в основе отдельных подгрупп аутизма.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

РАС — расстройство аутистического спектра

СР — синдром Ретта

ФМД — синдром Фелан-МакДермид

ЭЭГ — электроэнцефалограмма

ВП — вызванные потенциалы

ССО — слуховой стационарный ответ

УВ — устойчивая волна

ПРЧЩ — порог различения частоты щелчков

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сухарева Г. Е. Шизоидные психопатии в детском возрасте //Вопросы педологии и детской психоневрологии. – 1925. – Т. 2. – С. 157.
2. Лебединский В. В. Нарушения психического развития у детей. – М, 1985. – Т. 166.
3. Abrahams B. S., Geschwind D. H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology //Nature reviews genetics. – 2008. – Т. 9. – №. 5. – С. 341-355.
4. Ahmad J. и др. From mechanisms to markers: novel noninvasive EEG proxy markers of the neural excitation and inhibition system in humans //Translational Psychiatry. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – С. 467.
5. Alcántara J. I., Holube I., Moore B. C. J. Effects of phase and level on vowel identification: Data and predictions based on a nonlinear basilar-membrane model //The Journal of the Acoustical Society of America. – 1996. – Т. 100. – №. 4. – С. 2382-2392.
6. Alcántara J. I. Weisblatt, E. J., Moore, B. C., & Bolton, P. D.. Speech-in-noise perception in high-functioning individuals with autism or Asperger's syndrome //Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2004. – Т. 45. – №. 6. – С. 1107-1114.
7. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
8. Ariza J., Rogers, H., Hashemi, E., Noctor, S. C., Martínez-Cerdeño. V The number of chandelier and basket cells are differentially decreased in prefrontal cortex in autism //Cerebral cortex. – 2018. – Т. 28. – №. 2. – С. 411-420.
9. Arutiunian V. и др. Neuromagnetic 40 Hz Auditory Steady-State Response in the left auditory cortex is related to language comprehension in children with Autism Spectrum Disorder //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2023. – Т. 122. – С. 110690.

10. Arutiunian V., Arcara, G., Buyanova, I., Gomozova, M., Dragoy, O. The age-related changes in 40 Hz Auditory Steady-State Response and sustained Event-Related Fields to the same amplitude-modulated tones in typically developing children: A magnetoencephalography study //Human Brain Mapping. – 2022. – Т. 43. – №. 17. – С. 5370-5383.
11. Badr G. G., Witt-Engerström I., Hagberg B. Brain stem and spinal cord impairment in Rett syndrome: somatosensory and auditory evoked responses investigations //Brain and Development. – 1987. – Т. 9. – №. 5. – С. 517-522.
12. Banerjee-Basu S., Packer A. SFARI Gene: an evolving database for the autism research community. – 2010. — 3(3–4), 133–135.
13. Baranek G. T. и др. Sensory Experiences Questionnaire: discriminating sensory features in young children with autism, developmental delays, and typical development //Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2006. – Т. 47. – №. 6. – С. 591-601.
14. Besser G. M. Auditory flutter fusion as a measure of the actions of centrally acting drugs: modification of the threshold for fusion and the influence of adapting stimuli //British Journal of Pharmacology and Chemotherapy. – 1967. – Т. 30. – №. 2. – С. 329.
15. Bhatara A. и др. Impaired timing and frequency discrimination in high-functioning autism spectrum disorders //Journal of autism and developmental disorders. – 2013. – Т. 43. – С. 2312-2328.
16. Bonnel A. и др. Enhanced pure-tone pitch discrimination among persons with autism but not Asperger syndrome //Neuropsychologia. – 2010. – Т. 48. – №. 9. – С. 2465-2475.
17. Brugge J. F. и др. Coding of repetitive transients by auditory cortex on Heschl's gyrus //Journal of neurophysiology. – 2009. – Т. 102. – №. 4. – С. 2358-2374.
18. Calfa G. и др. Excitation/inhibition imbalance and impaired synaptic inhibition in hippocampal area CA3 of Mecp2 knockout mice //Hippocampus. – 2015. – Т. 25. – №. 2. – С. 159-168.

19. Cardin J. A. и др. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses //Nature. – 2009. – Т. 459. – №. 7247. – С. 663-667.
20. CDC, Data and statistics on Autism Spectrum Disorder| CDC. Centers for Disease Control and Prevention (2020). – 2021.
21. Chao H. T. и др. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes //Nature. – 2010. – Т. 468. – №. 7321. – С. 263-269.
22. Chen L., Toth M. Fragile X mice develop sensory hyperreactivity to auditory stimuli //Neuroscience. – 2001. – Т. 103. – №. 4. – С. 1043-1050.
23. Cho R. Y. и др. Development of sensory gamma oscillations and cross-frequency coupling from childhood to early adulthood //Cerebral cortex. – 2015. – Т. 25. – №. 6. – С. 1509-1518.
24. Cohen M. X. Analyzing neural time series data: theory and practice. – MIT press, 2014.
25. Constantino J. N. и др. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised //Journal of autism and developmental disorders. – 2003. – Т. 33. – С. 427-433.
26. Cullen Jr J. K., Long G. R. Rate discrimination of high-pass-filtered pulse trains //The Journal of the Acoustical Society of America. – 1986. – Т. 79. – №. 1. – С. 114-119.
27. Samocha K. и др. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism //Nature. – 2014. – Т. 515. – №. 7526.
28. De Stefano L. A. и др. Developmental effects on auditory neural oscillatory synchronization abnormalities in autism spectrum disorder //Frontiers in integrative neuroscience. – 2019. – Т. 13. – С. 34.
29. Delorme A., Sejnowski T., Makeig S. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis //Neuroimage. – 2007. – Т. 34. – №. 4. – С. 1443-1449.

30. Dheerendra P. и др. Dynamics underlying auditory-object-boundary detection in primary auditory cortex //European Journal of Neuroscience. – 2021. – Т. 54. – №. 9. – С. 7274-7288.
31. d'Hulst C. и др. Decreased expression of the GABAA receptor in fragile X syndrome //Brain research. – 2006. – Т. 1121. – №. 1. – С. 238-245.
32. Dunlop W. A., Enticott P. G., Rajan R. Speech discrimination difficulties in high-functioning autism spectrum disorder are likely independent of auditory hypersensitivity //Frontiers in human neuroscience. – 2016. – Т. 10. – С. 401.
33. Edgar J. C. и др. Translating adult electrophysiology findings to younger patient populations: difficulty measuring 40-Hz auditory steady-state responses in typically developing children and children with autism spectrum disorder //Developmental neuroscience. – 2016. – Т. 38. – №. 1. – С. 1-14.
34. Eggermont J. J. Auditory temporal processing and its disorders. – OUP Oxford, 2015. — 371 p.
35. Eigsti I. M., Fein D. A. More is less: pitch discrimination and language delays in children with optimal outcomes from autism //Autism Research. – 2013. – Т. 6. – №. 6. – С. 605-613.
36. Engineer C. T. и др. Shank3-deficient rats exhibit degraded cortical responses to sound //Autism Research. – 2018. – Т. 11. – №. 1. – С. 59-68.
37. Farahani E. D., Wouters J., van Wieringen A. Brain mapping of auditory steady-state responses: A broad view of cortical and subcortical sources //Human brain mapping. – 2021. – Т. 42. – №. 3. – С. 780-796.
38. Filice F. и др. The parvalbumin hypothesis of autism spectrum disorder //Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2020. – Т. 14. – С. 577525.
39. Filice F. и др. Reduction in parvalbumin expression not loss of the parvalbumin-expressing GABA interneuron subpopulation in genetic parvalbumin and shank mouse models of autism //Molecular brain. – 2016. – Т. 9. – №. 1. – С. 1-17.

40. Filipe M. G. и др. Atypical preference for infant-directed speech as an early marker of autism spectrum disorders? A literature review and directions for further research //Clinical Linguistics & Phonetics. – 2018. – Т. 32. – №. 3. – С. 213-231.
41. Foxe J. J. и др. Automatic cortical representation of auditory pitch changes in Rett syndrome //Journal of Neurodevelopmental Disorders. – 2016. – Т. 8. – №. 1. – С. 1-10.
42. Galambos R., Makeig S., Talmachoff P. J. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp //Proceedings of the national academy of sciences. – 1981. – Т. 78. – №. 4. – С. 2643-2647.
43. Gaugler T. и др. Most genetic risk for autism resides with common variation //Nature genetics. – 2014. – Т. 46. – №. 8. – С. 881-885.
44. Germain E. и др. Pitch direction ability predicts melodic perception in autism //Child Neuropsychology. – 2019. – Т. 25. – №. 4. – С. 445-465.
45. Geschwind D. H. Genetics of autism spectrum disorders //Trends in cognitive sciences. – 2011. – Т. 15. – №. 9. – С. 409-416.
46. Giraud A. L. и др. Endogenous cortical rhythms determine cerebral specialization for speech perception and production //Neuron. – 2007. – Т. 56. – №. 6. – С. 1127-1134.
47. Giroud J. и др. Asymmetric sampling in human auditory cortex reveals spectral processing hierarchy //PLoS biology. – 2020. – Т. 18. – №. 3. – С. e3000207.
48. Gogolla N. и др. Sensory integration in mouse insular cortex reflects GABA circuit maturation //Neuron. – 2014. – Т. 83. – №. 4. – С. 894-905.
49. Gottesman I. I., Gould T. D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions //American journal of psychiatry. – 2003. – Т. 160. – №. 4. – С. 636-645.
50. Gourévitch B. и др. Temporal envelope processing in the human auditory cortex: response and interconnections of auditory cortical areas //Hearing Research. – 2008. – Т. 237. – №. 1-2. – С. 1-18.

51. Groen W. B. и др. Intact spectral but abnormal temporal processing of auditory stimuli in autism //Journal of autism and developmental disorders. – 2009. – Т. 39. – С. 742-750.
52. Gutschalk A. и др. Deconvolution of 40 Hz steady-state fields reveals two overlapping source activities of the human auditory cortex //Clinical Neurophysiology. – 1999. – Т. 110. – №. 5. – С. 856-868.
53. Gutschalk A. и др. Sustained magnetic fields reveal separate sites for sound level and temporal regularity in human auditory cortex //Neuroimage. – 2002. – Т. 15. – №. 1. – С. 207-216.
54. Gutschalk A. и др. Temporal dynamics of pitch in human auditory cortex //Neuroimage. – 2004. – Т. 22. – №. 2. – С. 755-766.
55. Hakak-Zargar B. и др. The Utility of Research Domain Criteria in Diagnosis and Management of Dual Disorders: A Mini-Review //Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Т. 13. – С. 805163.
56. Hashemi E. и др. The number of parvalbumin-expressing interneurons is decreased in the prefrontal cortex in autism //Cerebral cortex. – 2017. – Т. 27. – №. 3. – С. 1931-1943.
57. Heald M., Adams D., Oliver C. Profiles of atypical sensory processing in Angelman, Cornelia de Lange and Fragile X syndromes //Journal of Intellectual Disability Research. – 2020. – Т. 64. – №. 2. – С. 117-130.
58. Heaton P. Pitch memory, labelling and disembedding in autism //Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2003. – Т. 44. – №. 4. – С. 543-551.
59. Heaton P. и др. Superior discrimination of speech pitch and its relationship to verbal ability in autism spectrum disorders //Cognitive neuropsychology. – 2008. – Т. 25. – №. 6. – С. 771-782.
60. Helen T. F., Lisa E., Rhiannon L. Language and communication in autism spectrum disorders //Autism spectrum disorders. – 2011. – С. 172-185.
61. Herdman A. T. и др. Intracerebral sources of human auditory steady-state responses //Brain topography. – 2002. – Т. 15. – С. 69-86.



62. Huber K. M. и др. Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – Т. 99. – №. 11. – С. 7746-7750.
63. Ibrahim, K., & Sukhodolsky, D. G. (2018). RDoC and Autism. In F. R. Volkmar (Ed.), Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders (pp. 1–2). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6435-8\\_102261-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6435-8_102261-1)
64. Insel T. R., Wang P. S. Rethinking mental illness //Jama. – 2010. – Т. 303. – №. 19. – С. 1970-1971.
65. Isenstein E. и др. T185. Electrophysiological Evidence of Auditory Habituation Abnormalities in Young Adults with Phelan-McDermid Syndrome //Biological Psychiatry. – 2018. – Т. 83. – №. 9. – С. S200.
66. Isenstein E. L. и др. Neural Markers of Auditory Response and Habituation in Phelan-McDermid Syndrome //Frontiers in Neuroscience. – 2022. – Т. 16. – С. 815933.
67. Ito-Ishida A. и др. Loss of MeCP2 in parvalbumin-and somatostatin-expressing neurons in mice leads to distinct Rett syndrome-like phenotypes //Neuron. – 2015. – Т. 88. – №. 4. – С. 651-658.
68. Ito-Ishida A. и др. Loss of MeCP2 in parvalbumin-and somatostatin-expressing neurons in mice leads to distinct Rett syndrome-like phenotypes //Neuron. – 2015. – Т. 88. – №. 4. – С. 651-658.
69. Jiang Y., Ehlers M. D. Modeling autism by SHANK gene mutations in mice //Neuron. – 2013. – Т. 78. – №. 1. – С. 8-27.
70. Kaar S. J. et al. Pre-frontal parvalbumin interneurons in schizophrenia: a meta-analysis of post-mortem studies //Journal of Neural Transmission. – 2019. – Т. 126. – С. 1637-1651.
71. Kanner L. и др. Autistic disturbances of affective contact //Nervous child. – 1943. – Т. 2. – №. 3. – С. 217-250.

72. Kaufmann W. E. и др. Social impairments in Rett syndrome: characteristics and relationship with clinical severity //Journal of Intellectual Disability Research. – 2012. – Т. 56. – №. 3. – С. 233-247.
73. Keceli S. и др. Auditory sustained field responses to periodic noise //BMC neuroscience. – 2012. – Т. 13. – №. 1. – С. 1-8.
74. Keceli S., Okamoto H., Kakigi R. Hierarchical neural encoding of temporal regularity in the human auditory cortex //Brain topography. – 2015. – Т. 28. – С. 459-470.
75. Kusic-Terapcevic D. и др. Epidemiology of Rett Syndrome in Serbia: Prevalence, Incidence and Survival //Neuroepidemiology. – 2015. – Т. 44. – №. 1.
76. Kjelgaard M. M., Tager-Flusberg H. An investigation of language impairment in autism: Implications for genetic subgroups //Language and cognitive processes. – 2001. – Т. 16. – №. 2-3. – С. 287-308.
77. Klin A. Young autistic children's listening preferences in regard to speech: A possible characterization of the symptom of social withdrawal //Journal of autism and developmental disorders. – 1991. – Т. 21. – №. 1. – С. 29-42.
78. Knoth I. S. и др. Alterations of visual and auditory evoked potentials in fragile X syndrome //International Journal of Developmental Neuroscience. – 2014. – Т. 36. – С. 90-97.
79. Kozono N. и др. Auditory steady state response; nature and utility as a translational science tool //Scientific reports. – 2019. – Т. 9. – №. 1. – С. 8454.
80. Krishnan K. и др. MeCP2 regulates the timing of critical period plasticity that shapes functional connectivity in primary visual cortex //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Т. 112. – №. 34. – С. E4782-E4791.
81. Krumbholz K., Patterson R. D., Pressnitzer D. The lower limit of pitch as determined by rate discrimination //The Journal of the Acoustical Society of America. – 2000. – Т. 108. – №. 3. – С. 1170-1180.
82. Krumbholz K. и др. Neuromagnetic evidence for a pitch processing center in Heschl's gyrus //Cerebral Cortex. – 2003. – Т. 13. – №. 7. – С. 765-772.

83. Kuhl P. K. Early language acquisition: cracking the speech code //Nature reviews neuroscience. – 2004. – Т. 5. – №. 11. – С. 831-843.
84. Kuhl P. K. и др. Links between social and linguistic processing of speech in preschool children with autism: behavioral and electrophysiological measures //Developmental science. – 2005. – Т. 8. – №. 1. – С. F1-F12.
85. Kujala T., Lepistö T., Näätänen R. The neural basis of aberrant speech and audition in autism spectrum disorders //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2013. – Т. 37. – №. 4. – С. 697-704.
86. Kurthen I. и др. Older adults' neural tracking of interrupted speech is a function of task difficulty //NeuroImage. – 2022. – Т. 262. – С. 119580.
87. Larsen K. M. и др. 22q11. 2 deletion syndrome is associated with impaired auditory steady-state gamma response //Schizophrenia Bulletin. – 2018. – Т. 44. – №. 2. – С. 388-397.
88. Lauritsen M. B., Pedersen C. B., Mortensen P. B. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study //Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2005. – Т. 46. – №. 9. – С. 963-971.
89. Lefebvre A. и др. Tackling hypo and hyper sensory processing heterogeneity in autism: From clinical stratification to genetic pathways //Autism Research. – 2023. – Т. 16. – №. 2. – С. 364-378.
90. Li Z. и др. Understanding autism spectrum disorders with animal models: applications, insights, and perspectives //Zoological research. – 2021. – Т. 42. – №. 6. – С. 800.
91. Lord C., Rutter M., Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders //Journal of autism and developmental disorders. – 1994. – Т. 24. – №. 5. – С. 659-685.
92. Lovelace J. W. и др. Minocycline treatment reverses sound evoked EEG abnormalities in a mouse model of Fragile X Syndrome //Frontiers in neuroscience. – 2020. – Т. 14. – С. 771.

93. Lütkenhöner B. и др. Auditory cortex tracks the temporal regularity of sustained noisy sounds //Hearing research. – 2011. – Т. 272. – №. 1-2. – С. 85-94.
94. Mancini V. и др. Oscillatory neural signatures of visual perception across developmental stages in individuals with 22q11. 2 deletion syndrome //Biological Psychiatry. – 2022. – Т. 92. – №. 5. – С. 407-418.
95. Marchesotti S. и др. Selective enhancement of low-gamma activity by tACS improves phonemic processing and reading accuracy in dyslexia //PLoS Biology. – 2020. – Т. 18. – №. 9. – С. e3000833.
96. Marco E. J. и др. Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings //Pediatric research. – 2011. – Т. 69. – №. 8. – С. 48-54.
97. Matsubara T. и др. T159. Hemispheric difference in temporal perception between 40-and 80-Hz auditory steady-state responses: MEG and ECoG studies //Clinical Neurophysiology. – 2018. – Т. 129. – С. e63-e64.
98. McCrimmon A., Rostad K. Test review: Autism diagnostic observation schedule, (ADOS-2) manual (Part II): Toddler module //Journal of Psychoeducational assessment. – 2014. – Т. 32. – №. 1. – С. 88-92.
99. Metzner C., Zurowski B., Steuber V. The role of parvalbumin-positive interneurons in auditory steady-state response deficits in schizophrenia //Scientific reports. – 2019. – Т. 9. – №. 1. – С. 18525.
100. Miller G. A., Taylor W. G. The perception of repeated bursts of noise //The Journal of the Acoustical Society of America. – 1948. – Т. 20. – №. 2. – С. 171-182.
101. Moessner R. и др. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder //The American Journal of Human Genetics. – 2007. – Т. 81. – №. 6. – С. 1289-1297.
102. Moretti P., Zoghbi H. Y. MeCP2 dysfunction in Rett syndrome and related disorders //Current opinion in genetics & development. – 2006. – Т. 16. – №. 3. – С. 276-281.
103. Morillon B. и др. Asymmetric function of theta and gamma activity in syllable processing: an intra-cortical study //Frontiers in psychology. – 2012. – Т. 3. – С. 248.

104. Neul J. L. и др. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature //Annals of neurology. – 2010. – Т. 68. – №. 6. – С. 944-950.
105. Nourski K. V., Brugge J. F. Representation of temporal sound features in the human auditory cortex. – 2011. — 22(2) — С. 187–203.
106. O'Connor K. Auditory processing in autism spectrum disorder: a review //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2012. – Т. 36. – №. 2. – С. 836-854.
107. Oda Y. и др. Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients //PloS one. – 2012. – Т. 7. – №. 7. – С. e39955.
108. O'Donnell B. F. и др. Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder //Neuroreport. – 2004. – Т. 15. – №. 8. – С. 1369-1372.
109. Okamoto H. и др. Hemispheric asymmetry of auditory evoked fields elicited by spectral versus temporal stimulus change //Cerebral Cortex. – 2009. – Т. 19. – №. 10. – С. 2290-2297.
110. Onitsuka T. и др. Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia //Psychiatry and clinical neurosciences. – 2013. – Т. 67. – №. 7. – С. 461-470.
111. Ono Y. и др. Auditory steady-state response at 20 Hz and 40 Hz in young typically developing children and children with autism spectrum disorder //Psychiatry and Clinical Neurosciences. – 2020. – Т. 74. – №. 6. – С. 354-361.
112. Oostenveld R. и др. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data //Computational intelligence and neuroscience. – 2011. – Т. 2011. – С. 1-9.
113. Ozonoff S. и др. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study //Pediatrics. – 2011. – Т. 128. – №. 3. – С. e488-e495.
114. Pagano J. и др. Shank3 deletion in PV neurons is associated with abnormal behaviors and neuronal functions that are rescued by increasing GABAergic signaling //Molecular Autism. – 2023. – Т. 14. – №. 1. – С. 28.

115. Patel A. B. и др. A target cell-specific role for presynaptic Fmr1 in regulating glutamate release onto neocortical fast-spiking inhibitory neurons //Journal of Neuroscience. – 2013. – Т. 33. – №. 6. – С. 2593-2604.
116. Patrizi A. и др. Accelerated hyper-maturation of parvalbumin circuits in the absence of MeCP2 //Cerebral Cortex. – 2020. – Т. 30. – №. 1. – С. 256-268.
117. Paul R. и др. “Listen my children and you shall hear”: Auditory preferences in toddlers with autism spectrum disorders. – 2007. — 50(5) — С. 1350–1364.
118. Peelle J. E., Davis M. H. Neural oscillations carry speech rhythm through to comprehension //Frontiers in psychology. – 2012. – Т. 3. – С. 320.
119. Perlman G., Tanti A., Mechawar N. Parvalbumin interneuron alterations in stress-related mood disorders: A systematic review //Neurobiology of Stress. – 2021. – Т. 15. – С. 100380.
120. Peters R. W., Moore B. C. J., Baer T. Speech reception thresholds in noise with and without spectral and temporal dips for hearing-impaired and normally hearing people //The Journal of the Acoustical Society of America. – 1998. – Т. 103. – №. 1. – С. 577-587.
121. Phillips D. P. и др. Dual mechanisms in the perceptual processing of click train temporal regularity //The Journal of the Acoustical Society of America. – 2012. – Т. 132. – №. 1. – С. EL22-EL28.
122. Picton T. W. и др. Human auditory steady-state responses: Respuestas auditivas de estado estable en humanos //International journal of audiology. – 2003. – Т. 42. – №. 4. – С. 177-219.
123. Pinto J. G. A. и др. Developmental changes in GABAergic mechanisms in human visual cortex across the lifespan //Frontiers in cellular neuroscience. – 2010. – Т. 4. – С. 1421.
124. Poeppel D. The analysis of speech in different temporal integration windows: cerebral lateralization as ‘asymmetric sampling in time’ //Speech communication. – 2003. – Т. 41. – №. 1. – С. 245-255.

125. Pokorny F. B. и др. Typical vs. atypical: Combining auditory Gestalt perception and acoustic analysis of early vocalisations in Rett syndrome //Research in Developmental Disabilities. – 2018. – Т. 82. – С. 109-119.
126. Poulsen C., Picton T. W., Paus T. Age-related changes in transient and oscillatory brain responses to auditory stimulation during early adolescence //Developmental science. – 2009. – Т. 12. – №. 2. – С. 220-235.
127. Pressnitzer D., Patterson R. D., Krumbholz K. The lower limit of melodic pitch //The Journal of the Acoustical Society of America. – 2001. – Т. 109. – №. 5. – С. 2074-2084.
128. Rais M. и др. Sensory processing phenotypes in fragile X syndrome //ASN neuro. – 2018. – Т. 10. – С. 1759091418801092.
129. Rass O. и др. Auditory steady state response in bipolar disorder: relation to clinical state, cognitive performance, medication status, and substance disorders //Bipolar disorders. – 2010. – Т. 12. – №. 8. – С. 793-803.
130. Richards C. и др. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis //The Lancet Psychiatry. – 2015. – Т. 2. – №. 10. – С. 909-916.
131. Ritsma R. J. Existence region of the tonal residue. I //The Journal of the Acoustical Society of America. – 1962. – Т. 34. – №. 9A. – С. 1224-1229.
132. Roberts T. P. L. и др. Magnetoencephalography studies of the envelope following response during amplitude-modulated sweeps: diminished phase synchrony in autism spectrum disorder //Frontiers in Human Neuroscience. – 2021. – Т. 15. – С. 787229.
133. Robertson C. E., Baron-Cohen S. Sensory perception in autism //Nature Reviews Neuroscience. – 2017. – Т. 18. – №. 11. – С. 671-684.
134. Roche K. J. и др. Electroencephalographic spectral power as a marker of cortical function and disease severity in girls with Rett syndrome //Journal of neurodevelopmental disorders. – 2019. – Т. 11. – №. 1. – С. 1-14.

135. Rojas D. C. и др. Transient and steady-state auditory gamma-band responses in first-degree relatives of people with autism spectrum disorder //Molecular autism. – 2011. – Т. 2. – С. 1-13.
136. Rosen S. Temporal information in speech: acoustic, auditory and linguistic aspects //Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences. – 1992. – Т. 336. – №. 1278. – С. 367-373.
137. Ross B., Fujioka T. 40-Hz oscillations underlying perceptual binding in young and older adults //Psychophysiology. – 2016. – Т. 53. – №. 7. – С. 974-990.
138. Ross B., Herdman A. T., Pantev C. Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses //Cerebral Cortex. – 2005. – Т. 15. – №. 12. – С. 2029-2039.
139. Roß B., Picton T. W., Pantev C. Temporal integration in the human auditory cortex as represented by the development of the steady-state magnetic field //Hearing research. – 2002. – Т. 165. – №. 1-2. – С. 68-84.
140. Rubenstein J. L. R., Merzenich M. M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems //Genes, Brain and Behavior. – 2003. – Т. 2. – №. 5. – С. 255-267.
141. Samson F. и др. Can spectro-temporal complexity explain the autistic pattern of performance on auditory tasks? //Journal of autism and developmental disorders. – 2006. – Т. 36. – С. 65-76.
142. Sandin S. и др. The heritability of autism spectrum disorder //Jama. – 2017. – Т. 318. – №. 12. – С. 1182-1184.
143. Sarasua S. M. и др. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan–McDermid syndrome //Human genetics. – 2014. – Т. 133. – С. 847-859.
144. Scott S. K., Johnsrude I. S. The neuroanatomical and functional organization of speech perception //Trends in neurosciences. – 2003. – Т. 26. – №. 2. – С. 100-107.
145. Sebat J. и др. Strong association of de novo copy number mutations with autism //Science. – 2007. – Т. 316. – №. 5823. – С. 445-449.



146. Selby L., Zhang C., Sun Q. Q. Major defects in neocortical GABAergic inhibitory circuits in mice lacking the fragile X mental retardation protein //Neuroscience letters. – 2007. – Т. 412. – №. 3. – С. 227-232.
147. Seymour R. A. и др. Reduced auditory steady state responses in autism spectrum disorder //Molecular autism. – 2020. – Т. 11. – С. 1-13.
148. Sharma A., Dorman M. F. Cortical auditory evoked potential correlates of categorical perception of voice-onset time //The Journal of the Acoustical Society of America. – 1999. – Т. 106. – №. 2. – С. 1078-1083.
149. Sheng M., Kim E. The Shank family of scaffold proteins //Journal of cell science. – 2000. – Т. 113. – №. 11. – С. 1851-1856.
150. Singer W., Gray C. M. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis //Annual review of neuroscience. – 1995. – Т. 18. – №. 1. – С. 555-586.
151. Siper P. M. и др. Visual evoked potential abnormalities in phelan-mcdermid syndrome //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2022. – Т. 61. – №. 4. – С. 565-574. e1.
152. Sivarao D. V. и др. MK-801 disrupts and nicotine augments 40 Hz auditory steady state responses in the auditory cortex of the urethane-anesthetized rat //Neuropharmacology. – 2013. – Т. 73. – С. 1-9.
153. Soorya L. и др. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency //Molecular autism. – 2013. – Т. 4. – С. 1-17.
154. Spencer K. M. и др.  $\gamma$ -Band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis //Biological psychiatry. – 2008. – Т. 64. – №. 5. – С. 369-375.
155. Stanutz S., Warnick J., Burack J. A. Pitch discrimination and melodic memory in children with autism spectrum disorders //Autism. – 2014. – Т. 18. – №. 2. – С. 137-147.
156. Steinschneider M. и др. Temporal encoding of the voice onset time phonetic parameter by field potentials recorded directly from human auditory cortex //Journal of neurophysiology. – 1999. – Т. 82. – №. 5. – С. 2346-2357.

157. Stroganova T. A. и др. Left hemispheric deficit in the sustained neuromagnetic response to periodic click trains in children with ASD //Molecular Autism. – 2020. – Т. 11. – №. 1. – С. 1-22.
158. Sysoeva O. V. и др. Atypical processing of tones and phonemes in Rett Syndrome as biomarkers of disease progression //Translational psychiatry. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 188.
159. Sysoeva O. V. и др. Atypical processing of tones and phonemes in Rett Syndrome as biomarkers of disease progression //Translational psychiatry. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 188.
160. Sysoeva O. V., Smirnov K., Stroganova T. A. Sensory evoked potentials in patients with Rett syndrome through the lens of animal studies: systematic review //Clinical Neurophysiology. – 2020. – Т. 131. – №. 1. – С. 213-224.
161. Sztainberg Y., Zoghbi H. Y. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders //Nature neuroscience. – 2016. – Т. 19. – №. 11. – С. 1408-1417.
162. Tada M. и др. Differential alterations of auditory gamma oscillatory responses between pre-onset high-risk individuals and first-episode schizophrenia //Cerebral cortex. – 2016. – Т. 26. – №. 3. – С. 1027-1035.
163. Tager-Flusberg H. Risk factors associated with language in autism spectrum disorder: Clues to underlying mechanisms //Journal of Speech, Language, and Hearing Research. – 2016. – Т. 59. – №. 1. – С. 143-154.
164. Tremblay K. L. и др., Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? //Frontiers in systems neuroscience. – 2014. – Т. 8. – С. 28.
165. Tallon-Baudry C. и др. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human //Journal of Neuroscience. – 1996. – Т. 16. – №. 13. – С. 4240-4249.
166. Tecchio F. и др. Auditory sensory processing in autism: a magnetoencephalographic study //Biological psychiatry. – 2003. – Т. 54. – №. 6. – С. 647-654.

167. Thuné H., Recasens M., Uhlhaas P. J. The 40-Hz auditory steady-state response in patients with schizophrenia: a meta-analysis //JAMA psychiatry. – 2016. – Т. 73. – №. 11. – С. 1145-1153.
168. Tost A. и др. Choosing strategies to deal with artifactual EEG data in children with cognitive impairment //Entropy. – 2021. – Т. 23. – №. 8. – С. 1030.
169. Tremblay K. L. и др. Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? //Frontiers in systems neuroscience. – 2014. – Т. 8. – С. 28.
170. Tsuchimoto R. и др. Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia //Schizophrenia research. – 2011. – Т. 133. – №. 1-3. – С. 99-105.
171. Van der Molen M. J. W. и др. Auditory and visual cortical activity during selective attention in fragile X syndrome: a cascade of processing deficiencies //Clinical Neurophysiology. – 2012. – Т. 123. – №. 4. – С. 720-729.
172. van Diepen R. M., Mazaheri A. The caveats of observing inter-trial phase-coherence in cognitive neuroscience //Scientific reports. – 2018. – Т. 8. – №. 1. – С. 2990.
173. Vanvooren S. и др. Hemispheric asymmetry in auditory processing of speech envelope modulations in prereading children //Journal of Neuroscience. – 2014. – Т. 34. – №. 4. – С. 1523-1529.
174. Voytek B. и др. Age-related changes in 1/f neural electrophysiological noise //Journal of Neuroscience. – 2015. – Т. 35. – №. 38. – С. 13257-13265.
175. Walters J. T. R., Owen M. J. Endophenotypes in psychiatric genetics //Molecular psychiatry. – 2007. – Т. 12. – №. 10. – С. 886-890.
176. Wen Z. и др. Identification of autism-related MECP2 mutations by whole-exome sequencing and functional validation //Molecular autism. – 2017. – Т. 8. – №. 1. – С. 1-10.
177. Wilkinson C. L., Nelson C. A. Increased aperiodic gamma power in young boys with Fragile X Syndrome is associated with better language ability //Molecular autism. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 1-15.

178. Wilson T. W. и др. Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses //Biological psychiatry. – 2007. – Т. 62. – №. 3. – С. 192-197.
179. Wöhr M. и др. Lack of parvalbumin in mice leads to behavioral deficits relevant to all human autism core symptoms and related neural morphofunctional abnormalities //Translational psychiatry. – 2015. – Т. 5. – №. 3. – С. e525-e525.
180. Zatorre R. J., Belin P. Spectral and temporal processing in human auditory cortex //Cerebral cortex. – 2001. – Т. 11. – №. 10. – С. 946-953.
181. Zhang W. и др. Loss of MeCP2 from forebrain excitatory neurons leads to cortical hyperexcitation and seizures //Journal of Neuroscience. – 2014. – Т. 34. – №. 7. – С. 2754-2763.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи:

1. **Neklyudova A**, Kuramagomedova R, Voinova A , Sysoeva O. Atypical brain responses to 40-Hz click trains in girls with Rett syndrome: Auditory steady-state response and sustained wave //Psychiatry and Clinical Neurosciences. – 2024.
2. Portnova G, **Neklyudova A**, Voinova V, Sysoeva O. Clinical EEG of Rett Syndrome: Group Analysis Supplemented with Longitudinal Case Report //Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Т. 12. – №. 12. – С. 1973.
3. **Neklyudova A.** и др. Electrophysiological and behavioral evidence for hyper-and hyposensitivity in rare genetic syndromes associated with autism //Genes. – 2022. – Т. 13. – №. 4. – С. 671.
4. **Neklyudova A. K.** и др. 40-Hz Auditory Steady-State Response (ASSR) as a Biomarker of Genetic Defects in the SHANK3 Gene: A Case Report of 15-Year-Old Girl with a Rare Partial SHANK3 Duplication // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 4. – С. 1898.

### Тезисы:

1. Сысоева О.В., **Неклюдова А.К.** Реакция навязывания ритмической стимуляции в ответе мозга как нейрофизиологический маркер развития восприятия тонкой слуховой структуры слухового сигнала у детей: Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества имени И.П. Павлова — Санкт-Петербург, 2023.
2. **Неклюдова А.К.**, Сысоева О.В., Слуховой стационарный ответ у детей с синдромальным и идиопатическим аутизмом, XXVII научная школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии: сб. науч. тр. – Москва : Квант Медиа, 2023. – С. 88-89
3. **Neklyudova A.** и др. P427. Sustained Negative Wave in Response to 40 Hz Auditory Stimulation in Rett Syndrome //Biological Psychiatry. – 2022. – Т. 91. – №. 9. – С. S260.

4. **Neklyudova, A.**, Rebreikina, A., Voinova, V., Martynova, O., & Sysoeva, O. (2022). WE-217. Auditory steady-state response (ASSR) in children with the SHANK3 gene disruption. *Clinical Neurophysiology*, 141, S99.
5. **Неклюдова А.К.**, Сысоева О.В., Слуховой стационарный ответ как показатель развития восприятия речи в шуме и различения частот у детей, XXVI научная школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии: сб. науч. тр. – Москва : Квант Медиа, 2022. – С. 211-214
6. **Неклюдова А.К.** “Характеристики мозгового ответа при 40-Гц слуховой стимуляции при синдроме Ретта”, XVII Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 30 мая-10 июня 2021 г.). – 2021. – С. 232–233.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

**Приложение 1.** Демографические и клинические данные участников с генетическими синдромами.

**Приложение 1А.** Демографические данные и данные клинического и клинико-генетического тестирования детей с синдромом Ретта. RSS (Rett syndrome severity score) — опросник выраженности симптомов синдрома Ретта (варьируется от 0 до 18, где 18 — наибольшая выраженность симптомов). Уровень развития речи — заключение специалиста о развитии речи.

Испытуемый	Возраст при записи	Возраст регресса	Тип мутации	RSS	Уровень развития речи
R001	6.55	18	<i>MECP2</i> с.763 C>T, p.R255X	12	нет речи
R002	6.4	24	<i>MECP2</i> с.953G>A, p.R318H	5	слова
R005	7.85	18	<i>MECP2</i> с.952C>T, p.R318C	7	слова
R006	7.5	15	<i>MECP2</i> с.502C>T, p.R168X	6	слова
R009	6.55	не зафиксирован	<i>MECP2</i> с.763 C>T, p.R255X	9	нет речи
R010	12.34	42	<i>MECP2</i> с.1101del101, p.H367fs	9	слоги/звукокомплексы
R012	5.21	12	<i>MECP2</i> с.763C>T, p.R255X	11	слоги/звукокомплексы
R017	4.89	15	<i>MECP2</i> с.352C>T, p.R118W	13	нет речи
R021	12.4	18	<i>MECP2</i> с.473C>T, p.T158M	18	нет речи
R024	6.65	21	<i>MECP2</i> .952C>T, p.R318C	13	нет речи
R027	8.31	30	<i>MECP2</i> с.1164_1207del44, p.P388fs	8	нет речи
R034	9.68	7	<i>MECP2</i> с.502C>T/N, p.R168X	12	нет речи
R036	9.84	11	<i>MECP2</i> с.63-6C>G	13	нет речи

R037	9.5	16	MECP2 c.763C>T, p.R255X	13	слоги/звукокомплексы
R038	3.65	9	MECP2 c.941C>T, p.P314R	12	нет речи
R039	5.45	18	MECP2 c.1193_1233del141	14	нет речи
R040	3.1	6	MECP2 c.55G>T, p.Glu19	6	нет речи
R041	4.03	11	MECP2 c.844C>T, p.R282X	12	нет речи
R042	16.86	19	MECP2 c.763C>T p.R255X	9	слоги/звукокомплексы
R043	3.69	24	MECP2 .808C>T, p.R270X	10	слова
R044	6.64	не зафиксирован	MECP2 c.538C>T, p.R180X	8	нет речи
R045	7.5	26	MECP2 c.62+2T>C	13	нет речи
R046	7.09	12	MECP2 c.763C>T, p.R255X	10	нет речи
R047	7.83	не зафиксирован	MECP2 c.434G>A p.Arg145His	8	нет речи
R048	9.45	6	MECP2 c.378-2A>C	8	слоги/звукокомплексы
R049	7.36	22	MECP2 c.1036_1190del; p.Ser346Glyfs*7	8	нет речи
R055	11.25	30	MECP2, c.367C>T, p.R133C	12	нет речи
R056	11.64	24	MECP2 .808C>T, p.R270X	10	нет речи
R057	10.56	30	MECP2 c.763C>T p.R255X	8	нет речи
R058	5.86	не зафиксирован	MECP2 c.352C>T, p.R118W	3	слова
R059	6.25	не зафиксирован	MECP2, c.419C>T, p.Ala140Val	2	слова
R060	14.34	21	MECP2.952C>T, p.R318C	8	нет речи
R061	3.77	12	MECP2, c.808C>T, p.Arg270Ter	13	нет речи



R062	2.83	12	<i>MECP2</i> , c.808del, p.Arg270Glnfs*19	8	нет речи
R063	6.43	14	<i>MECP2</i> , c.1157_1200 del, p.Leu386Glnfs	9	нет речи
R064	4.91	20	<i>MECP2</i> , p.Arg306	6	слоги/звукокомплексы
R065	10.15	60	<i>MECP2</i> , c.710C>G, p.Pro237Arg	5	слова

**Приложение 1В.** Демографические данные и данные клинического и клинико-генетического тестирования детей с синдромом Фелан-МакДермид. SRS (Social responsiveness scale) — шкала социальной отзывчивости.

<b>Испытуемый</b>	<b>Возраст при записи</b>	<b>Тип мутации</b>	<b>SRS</b>
SH01	16.60	дупликация 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	63
SH02	3.76	делеция 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	64
SH04	9.83	дупликация 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	60
SH05	9.30	делеция 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	131
SH06	11.36	делеция 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	150
SH07	4.53	делеция 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	107
SH08	15.84	делеция 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	112
SH09	6.66	дупликация 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	85
SH010	14.76	дупликация 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	103
SH011	24.9	делеция 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	103
SH012	3.3	делеция 22q13.3, затронувшая <i>SHANK3</i>	25

Приложение 2. Образец опросника RSS (Rett severity symptome scale), неофициальный перевод на русский язык.

**Частота и корректируемость приступов**

- 0 — нет приступов
- 1 — легко поддается коррекции с помощью медикаментов
- 2 — поддается коррекции с помощью медикаментов, но приступы случаются
- 3 — некорректируемые приступы, требующие нескольких медикаментов для контроля

**Дыхательные нерегулярности**

- 0 — отсутствуют
- 1 — состоят из минимальных задержек дыхания
- 2 — задержки дыхания и гипервентиляция в течение менее, чем половины периода бодрствования
- 3 — гипервентиляция и задержки дыхания на протяжении более половины периода бодрствования с или без цианотическими эпизодами

**Сколиоз**

- 0 — отсутствует
- 1 — менее 20 градусов
- 2 — менее 30 градусов
- 3 — более 30 градусов, или если имело место хирургическое вмешательство

**Способность ходить**

- 0 — нормальная походка
- 1 — легкая апраксия
- 2 — серьезная апраксия или необходимость поддержки, когда пациент ходит самостоятельно
- 3 — необходимость поддержки, когда пациент стоит, и/или использование инвалидного кресла

**Использование рук**

- 0 — нормальное

- 1 — целенаправленное хватание
- 2 — прикосновение к необходимым вещам (tapping for needs)
- 3 — нет возможности использовать руки

### **Речь**

- 0 — нормальная
- 1 — предложения/фразы
- 2 — отдельные слова
- 3 — нет речи

### **Сон**

- 0 — нормальный
- 1 — просыпается, но засыпает снова
- 2 — фрагментированный ночной сон с дневной сонливостью
- 3 — не способен заснуть в течение ночи

**Приложение 3. Результаты статистического анализа.**

**Приложение 3А. Результаты статистического анализа значений фазовой когерентности в контрольной группе.**

<b>Эффект</b>	<b>DFn, DFd</b>	<b>SSn</b>	<b>SSd</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
Возраст	1, 36	0.106	44.325	0.086	0.77
Частота	3, 108	30.684	40.080	27.561	<0.001*
Полушарие	2, 72	0.094	2.292	1.469	0.23
Регион	1, 36	0.326	1.631	7.185	0.01*
Возраст*Частота	3, 108	2.048	40.080	1.840	0.14
Возраст*Латеральность	2, 72	0.224	2.292	3.514	0.03*
Возраст*Регион	1, 36	0.050	1.631	1.111	0.29
Частота*Латеральность	6, 216	0.722	5.678	4.576	<0.001*
Частота*Регион	3, 108	0.182	4.734	1.381	0.02
Латеральность*Регион	2, 72	0.013	0.916	0.515	0.61
Возраст*Частота*Латеральность	6, 216	0.078	5.678	0.493	0.81
Возраст*Частота*Регион	3, 108	0.201	4.734	1.529	0.21
Возраст*Латеральность*Регион	2, 72	0.013	0.916	0.498	0.61
Частота*Латеральность*Регион	6, 216	0.067	2.648	0.908	0.49
Возраст*Частота*Латеральность*Регион	6, 216	0.052	2.648	0.706	0.65

**Приложение 3В.** Результаты статистического анализа амплитуды устойчивой волны в контрольной группе.

Эффект	DFn, DFd	SSn	SSd	F	p
Возраст	1, 36	1066.910	4972.011	7.725	0.003*
Частота	3, 108	2507.034	2524.972	35.744	<0.001*
Латеральность	2, 72	9.209	158.547	2.091	0.13
Регион	1, 36	256.978	115.366	80.190	<0.001*
Возраст*Частота	3, 108	132.708	2524.972	1.892	0.18
Возраст*Латеральность	2, 72	15.056	158.547	3.419	0.03*
Возраст*Регион	1, 36	0.836	115.366	0.261	0.61
Частота*Латеральность	6, 216	2.098	182.632	0.414	0.79
Частота*Регион	3, 108	25.311	61.662	14.777	<0.001*
Латеральность*Регион	2, 72	15.758	36.918	15.366	<0.001*
Возраст*Частота*Латеральность	6, 216	7.938	182.632	1.565	0.19
Возраст*Частота*Регион	3, 108	2.074	61.662	1.211	0.31
Возраст*Латеральность*Регион	2, 72	0.521	36.918	0.508	0.57
Частота*Латеральность*Регион	6, 216	1.028	33.417	1.107	0.36
Возраст*Частота*Латеральность*Регион	6, 216	0.484	33.417	0.521	0.74

**Приложение 3Е.** Результаты статистического анализа значений фазовой когерентности в группе детей с синдромом Ретта.

Эффект	DFn, DFd	SSn	SSd	F	p
Возраст	1, 66	0.669	65.991	0.669	0.42
Группа	1, 66	13.326	65.991	13.328	<0.001*
Частота	3, 198	1.385	66.529	1.374	0.25
Латеральность	2, 132	0.063	4.191	0.997	0.37
Регион	1, 66	0.035	2.080	1.113	0.29
Возраст*Частота	3, 198	1.877	66.529	1.862	0.15
Группа*Частота	3, 198	7.257	66.529	7.199	<0.001*
Возраст*Латеральность	2, 132	0.064	4.191	1.014	0.37
Возраст*Регион	1, 66	0.111	2.080	3.521	0.07
Группа*Регион	1, 66	0.035	2.080	1.125	0.29
Частота*Латеральность	6, 396	0.142	9.642	0.970	0.41
Частота*Регион	3, 198	0.164	6.579	1.641	0.19
Латеральность*Регион	2, 132	0.032	1.790	1.196	0.3
Возраст*Частота*Латеральность	6, 396	0.076	9.642	0.523	0.76
Группа*Частота*Латеральность	6, 396	0.446	9.642	3.053	0.01*
Возраст*Частота*Регион	3, 198	0.078	6.579	0.785	0.49
Группа*Частота*Регион	3, 198	0.022	6.579	0.224	0.89
Возраст*Латеральность*Регион	2, 132	0.049	1.790	1.797	0.18

Группа*Латеральность*Регион	2, 132	0.023	1.790	0.841	0.42
Частота*Латеральность*Регион	6, 396	0.147	4.258	2.276	0.05
Возраст*Частота*Латеральность*Регион	6, 396	0.146	4.258	2.256	0.06
Группа*Частота*Латеральность*Регион	6, 396	0.088	4.258	1.369	0.24



**Приложение 3Б.** Результаты статистического анализа амплитуды устойчивой волны в группе детей с синдромом Ретта.

Эффект	DFn, DFd	SSn	SSd	F	p
Возраст	1, 66	413.523	9880.828	3.013	0.87
Группа	1, 66	8442.255	9880.828	61.517	<0.001*
Частота	3, 198	541.519	9674.159	4.030	0.008*
Латеральность	2, 132	16.173	476.044	2.446	0.11
Регион	1, 66	16.331	220.716	5.327	0.02*
Возраст*Частота	3, 198	97.304	9674.159	0.724	0.54
Группа*Частота	3, 198	128.220	9674.159	0.954	0.42
Возраст*Латеральность	2, 132	11.359	476.044	1.718	0.19
Возраст*Регион	1, 66	10.871	476.044	1.644	0.2
Группа*Регион	1, 66	70.100	220.716	22.867	<0.001*
Частота*Латеральность	6, 396	38.162	969.557	2.834	0.02*
Частота*Регион	3, 198	9.176	354.648	1.863	0.14
Латеральность*Регион	2, 132	3.358	197.639	1.223	0.29
Возраст*Частота*Латеральность	6, 396	31.167	969.557	2.315	0.04*
Группа*Частота*Латеральность	6, 396	10.870	969.557	0.807	0.54
Возраст*Частота*Регион	3, 198	3.824	354.648	0.776	0.51
Группа*Частота*Регион	3, 198	13.343	354.648	2.709	0.04*
Возраст*Латеральность*Регион	2, 132	0.591	197.639	0.215	0.77

Группа*Латеральность*Регион	2, 132	3.029	197.639	1.104	0.33
Частота*Латеральность*Регион	6, 396	6.412	335.408	1.376	0.25
Возраст*Частота*Латеральность*Регион	6, 396	7.544	335.408	1.619	0.18
Группа*Частота*Латеральность*Регион	6, 396	3.245	335.408	0.697	0.57

**Приложение 4. Образец информированного согласия для родителей или сопровождающего лица участников исследования.**

**Информированное согласие**

на участие в исследовании

Исследовательская группа лаборатории высшей нервной деятельности человека приглашает Вас принять участие в психофизиологическом исследовании, целью которого является изучение нейрофизиологических маркеров научения у детей с РАС и у группы контроля без неврологических патологий.

Прежде чем Вы примете решение об участии в этом исследовании, мы бы хотели предоставить Вам информацию об этом исследовании, о том, что ожидает Вас, и о возможных рисках.

**Условия участия в исследовании**

Вы можете принять участие в исследовании в качестве контрольного обследуемого, если:

- Вы являетесь дееспособным (т.е. совершеннолетним, не страдающим тяжелыми психическими расстройствами и расстройствами, способными ухудшить Ваше состояние или спровоцировать обострение);
- У Вас отсутствует история неврологических заболеваний и травм головы в течение последних 3х лет, а также других неврологических противопоказаний;
- У Вас нормальное или скорректированное зрение;
- Вы находитесь в нормальном функциональном состоянии;
- Вы согласны на обработку Ваших персональных данных без их раскрытия третьим лицам (подробнее см. Приложение 1).

**Добровольность участия**

Ваше участие в исследовании должно быть исключительно добровольным. Данное согласие не должно даваться под влиянием обмана, психического или физического насилия или в условиях несвободы. Ваше согласие не должно быть вынуждено стечением тяжелых жизненных обстоятельств (недостатком материальных средств) и/или не обусловлено какой-либо зависимостью от исследователя (-лей).

Вы можете принять решение **не** участвовать в исследовании сейчас или отказаться продолжать участвовать на любом этапе без каких-либо негативных последствий.

**Конфиденциальность**

Ваши имя, фамилия и должность не будут упомянуты где-либо в связи с теми сведениями, которые вы сообщите. Все результаты будут представляться без указания ваших персональных данных. Все данные, собранные в ходе исследования, будут доступны только исследовательской группе. По результатам исследования мы планируем опубликовать результаты в реферируемых журналах. Данные о Вашей персоне будут храниться не более 10 лет. Подробнее см. Приложение 1.

## Процедура исследования

Подготовка к исследованию включает установку электроэнцефалографических (ЭЭГ) электродов на поверхность кожи. При этом на кожу наносится дерматологически безвредная электропроводящая паста, которая потом легко смывается водой.

В основной части исследования Вам будут предъявлены различные слуховые стимулы (тональные сигналы различных частот), во время предъявления которых Вам необходимо будет смотреть видео без звука (мультфильм или фильм о природе).

В дополнительной части исследования Вам будут предъявляться короткие видеофрагменты. Эта часть эксперимента также предполагает пассивное разгибание кисти руки и запись спокойного бодрствования около минуты с повязкой на глазах. Во время исследования Вы должны следовать указаниям исследователя, однако не стесняйтесь говорить о своем дискомфорте - наши сотрудники постараются сделать все возможное, чтобы Ваш опыт участия в исследовании был положительным.

Общая продолжительность исследования составляет около двух часов, включая короткие перерывы.

Настоящее исследование предполагает, что Вы снова посетите лабораторию через несколько дней, для повторного прохождения основной части исследования первого дня. Общая продолжительность исследования в каждый из дней составляет около двух часов, включая короткие перерывы.

## Возможные неудобства

Мы просим Вас по возможности воздерживаться от движений и моргания во время регистрации ЭЭГ. Возможно, что во время проведения исследования Вы почувствуете некоторый дискомфорт из-за продолжительного нахождения в кресле в положении сидя, однако мы постараемся сделать Ваше участие в нашем исследовании максимально комфортным.

Вы в любой момент сможете остановить исследование и обратиться за помощью к нам. Данное исследование не предполагает чрезвычайных ситуаций, однако в случае возникновения таковых Вам будет оказана необходимая помощь. В помещении ИВНД и НФ РАН имеется все необходимое для оказания первой помощи (аптечка), телефон для вызова экстренных служб.

Процедура исследования не предполагает воздействия на репродуктивную систему и не требует приема лекарственных средств после участия в исследовании.

## Выгоды

Информация, полученная в ходе этого исследования, может в будущем принести пользу и Вам, и другим людям.

**Внимание!** По окончании исследования участникам может быть предоставлена информация об общих результатах исследования. С дополнительными вопросами по исследованию обращаться к координатору проекта **Неклюдовой Анастасии** по электронному адресу N в теме письма просьба указать «Проект по Синдрому Ретта».

Данное исследование рассмотрено и одобрено Этическим комитетом ИВНД и  
НФ РАН.

## **ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ НА УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ**

*Подписывая данную форму информированного согласия, я подтверждаю, что прочитал(а) и понял(а) цели, процедуру, методы и возможные неудобства участия в исследовании. Я был(а) проинформирован о продолжительности исследуемого воздействия и сроках проведения подобных исследований вообще. Я получил информацию о действиях в случае непредвиденного влияния на мое здоровье. У меня была возможность задать все интересующие меня вопросы. Я получил(а) удовлетворительные ответы и уточнения по всем вопросам, интересовавшим меня в связи с данным исследованием. Данное согласие дается не под влиянием обмана, психического или физического насилия или в условиях несвободы. Мое согласие не вынуждено стечением тяжелых жизненных обстоятельств (недостатком материальных средств) и/или не обусловлено какой-либо зависимостью от исследователя (-ей). Я даю свое согласие на участие в исследовании.*

Подпись участника исследования

или его законного представителя

(для детей младше 18 лет)

Дата: «        »

201\_        \_\_\_\_\_

*Я объяснил(а) респонденту предложенную выше форму информированного согласия, а также ответил(а) на все вопросы респондента относительно участия в исследовании. Его(ее) решение принять участие в исследовании не навязано кем-то, а является осознанным и добровольным, о чем получено согласие.*

Ф.И.О. и подпись интервьюера

Дата: «        »        \_\_\_\_\_ 201\_

**Список приложений:**

Приложение 1. Согласие на обработку  
персональных данных

## СОГЛАСИЕ на обработку персональных данных

Я, \_\_\_\_\_ зарегистрированный  
по адресу: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ полное ФИО \_\_\_\_\_ адрес с указанием индекса

проживающий по адресу: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ адрес с указанием индекса

серия и номер паспорта: \_\_\_\_\_ дата и орган, выдавший паспорт: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ серия и номер паспорта \_\_\_\_\_  
адрес с указанием индекса

\_\_\_\_\_ дата выдачи паспорта, наименование органа, выдавшего паспорт, код подразделения

именуемый далее «Субъект персональных данных», «Субъект ПДн»,

свободно, своей волей и в своем интересе в соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» предоставляю настоящее согласие (далее – Согласие) на обработку моих персональных данных **ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (ИВНД и ИФ РАН)**, юридический и фактический адрес: г. Москва, ул.Бутлерова д.5А.

Согласие предоставляется в отношении следующих персональных данных, целей и способов их обработки:

объем (перечень) обрабатываемых персональных данных	цель обработки персональных данных	способы обработки персональных данных	подпись, подтверждающая согласие
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ФИО</li> <li>2. дата рождения</li> <li>3. э-мейл</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проведение исследований для изучения научения у детей с синдромом Ретта. Передача персональных данных третьим лицам не планируется, хотя деидентифицированная ЭЭГ может быть передана для обработки третьим лицам</li> </ol>	сбор, запись, систематизация, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), извлечение, использование, передача (распространение, предоставление, доступ),	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>· обезличивание,</li> <li>· блокирование,</li> <li>· удаление,</li> <li>· уничтожение персональных данных.</li> </ul>	
--	--	--	--

Обработка персональных данных указанными способами может осуществляться как неавтоматизированным, так и автоматизированным способами.

Согласие может быть отозвано в случае нарушения установленных правил обработки персональных данных и в иных случаях, предусмотренных Федеральным законом от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных», путем представления в ИВНД и НФ РАН письменного заявления Субъекта ПДн с указанием мотивированных причин его отзыва. В случае отзыва Согласия персональные данные, включенные в документы, образующиеся или образовавшиеся в деятельности ИВНД и НФ РАН, в том числе во внутренние документы ИВНД и НФ РАН, в период действия Согласия, могут передаваться третьим лицам ИВНД и НФ РАН вправе осуществлять хранение (архивное хранение) и комплектование документов и персональных данных, в том числе в форме электронных (цифровых) документов (оригиналов и копий), в электронных базах данных включительно.

ИВНД и НФ РАН не вправе распространять неограниченному кругу лиц персональные данные Субъекта ПДн, относящиеся к состоянию его здоровья.

Срок, в течение которого действует Согласие, составляет 4 (четыре) года с момента его предоставления. Такой срок не ограничивает ИВНД и НФ РАН в вопросах организации архивного хранения документов, содержащих персональные данные, в электронной (цифровой) форме.

---

ФИО Субъекта ПДн полностью

подпись

дата